

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schulte am Esch

Antiemetische Prophylaxe Tropisetron versus der Kombination von
Tropisetron / Dexamethason versus der Kombination Tropisetron /
Dehydrobenzperidol versus der Kombination Tropisetron / Dexamethason /
Dehydrobenzperidol
bei Risikopatienten für PONV

Eine prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie

Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt
Ulrike Kulinna
aus Freiburg
Hamburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am 06. Oktober 2006

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss: der/die Vorsitzende: PD Dr. A. Gottschalk

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. H. Heinzer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. T. Grundmann

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | Einleitung | 5 |
| 2. | Grundlagen | 6 |
| 2.1 | Definitionen | 6 |
| 2.2 | Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen | 6 |
| 2.3 | Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen | 8 |
| 2.4 | Risikofaktoren für postoperative Übelkeit und Erbrechen | 9 |
| 2.4.1 | Patientenabhängige Faktoren | 9 |
| 2.4.2 | Anästhesierelevante Faktoren | 10 |
| 2.4.3 | Chirurgierelevante Faktoren | 13 |
| 2.4.4 | Postoperative Faktoren | 14 |
| 2.5 | Komplikationen von postoperativer Übelkeit und Erbrechen | 14 |
| 2.6 | Prophylaxe oder Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen | 15 |
| 3. | Fragestellung | 18 |
| 4. | Material und Methodik | 19 |
| 4.1 | Studiendesign | 19 |
| 4.2 | Patientenauswahl | 19 |
| 4.2.1 | Einschlusskriterien | 19 |
| 4.2.2 | Ausschlusskriterien | 20 |
| 4.3 | Studienablauf | 21 |
| 4.3.1 | Präoperative Phase | 21 |
| 4.3.2 | Anästhesie- und Operationsphase | 22 |
| 4.3.3 | Postoperative Phase | 22 |
| 4.4 | Medikamente der Studie | 23 |
| 4.5 | Erhebung und Dokumentation der Daten | 25 |
| 4.5.1 | Demographische Daten | 25 |
| 4.5.2 | Anamnestische Daten | 25 |
| 4.5.3 | Daten der Anästhesie und Operation | 26 |
| 4.5.4 | Postoperative Daten | 28 |
| 4.6 | Statistik | 29 |
| 5. | Ergebnisse | 31 |
| 5.1 | Ein- und ausgeschlossene Patienten | 31 |
| 5.2 | Demographische und anamnestische Daten | 31 |

| | | |
|-----|---|----|
| 5.3 | Daten der Anästhesie und Operation | 34 |
| 5.4 | Postoperative Daten | 35 |
| 5.5 | Postoperative Übelkeit und Erbrechen | 42 |
| 6. | Diskussion | 48 |
| 6.1 | TRO+DEX-Kombination gegenüber der Einzelgabe von Tropisetron und TRO+DEX-Kombination gegenüber der TRO+DHB-Kombination | 49 |
| 6.2 | TRO+DHB-Kombination gegenüber der Einzelgabe von Tropisetron | 54 |
| 6.3 | Dreier-Kombination gegenüber der Einzelgabe von Tropisetron | 56 |
| 6.4 | Dreier-Kombination gegenüber den Zweier-Kombinationen | 58 |
| 6.5 | Methodenkritik | 59 |
| 7. | Zusammenfassung | 61 |
| 8. | Literaturverzeichnis | 63 |
| 9. | Anhang | 73 |
| 9.1 | Tabellenverzeichnis | 73 |
| 9.2 | Aufklärungsprotokoll für die Patienten | 74 |
| 10. | Danksagung | 78 |
| 11. | Lebenslauf | 79 |
| 12. | Erklärung | 80 |

Abkürzungen

| | |
|------------------|--|
| AWR | Aufwachraum |
| BMI | Body Mass Index, berechnet aus Körpergröße und -gewicht |
| DEX | Dexamethason |
| DHB | Dehydrobenzperidol |
| i.m. | intramuskulär |
| i.v. | intravenös |
| TRO+DEX | Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason |
| TRO+DHB | Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol |
| TRO+DEX+DHB | Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol |
| N ₂ O | Lachgas |
| OP | Operation |
| PONV | Postoperative Nausea and Vomiting - Postoperative Übelkeit und Erbrechen |
| s.c. | subcutan |
| TRO | Tropisetron |

Erklärungen

American Society of Anesthesiologists: Amerikanische Gesellschaft der Anästhesisten. Diese Klassifikation dient zur Einschätzung der Morbidität des Patienten, die mit steigendem Grad zunimmt.

| | |
|-------|---|
| ASA 1 | gesunder Patient |
| ASA 2 | leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung |
| ASA 3 | schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung |
| ASA 4 | schwere Allgemeinerkrankung, die mit oder ohne Operation lebensbedrohlich für den Patienten ist |
| ASA 5 | Tod des Patienten mit oder ohne Operation innerhalb von 24 Stunden zu erwarten |

Balancierte Anästhesie: Narkose, die durch Kombination unterschiedlicher Medikamenten-Gruppen (z.B. Analgetika, Benzodiazepine, Hypnotika sowie Inhalationsanästhetika und periphere Muskelrelaxantien) durchgeführt wird

Mega-Score: „Minimizing Emesis and Nausea after General Anesthesia“ - ein Score, der Risikofaktoren für PONV nach Allgemeinanästhesie beleuchtet, z.B. PONV in der Anamnese, Kinetose, Art und Dauer der Anästhesie sowie Art der Operation

Meta-Analyse: Zusammenfassende Betrachtung mehrerer Studien bezüglich eines Gesichtspunktes

TIVA: Total intravenöse Anästhesie - Narkoseführung unabhängig von einem Inhalationsanästhetikum

Gebrauchte Einheiten:

| | |
|-------|----------------|
| dl | Deziliter |
| g | Gramm |
| I. E. | Insulineinheit |
| mg | Milligramm |
| ml | Milliliter |
| µg | Mikrogramm |
| Sup. | Suppositorium |
| Tr. | Tropfen |

1. Einleitung

Wie eine Umfrage unter Patienten in einem niederländischen Krankenhaus ergab, fürchten sich Patienten präoperativ mehr vor Übelkeit und Erbrechen nach der Operation als vor postoperativen Schmerzen (*Van Wijk u. Smalhout 1990; Orkin 1992*). Von *Kapur* als „the big little problem“ der Anästhesie bezeichnet, ist postoperative Übelkeit und Erbrechen (Englisch: Postoperative Nausea and Vomiting = PONV), ein Problem, das die Anästhesie schon seit über 100 Jahren beschäftigt (*Kapur 1991; Snow 1848*).

Da lebensbedrohliche Komplikationen in der Anästhesie aufgrund neuerer Anästhesietechniken und Anästhetika immer mehr abnehmen, gewinnen leichtere aber lästige Nebenwirkungen immer mehr an Bedeutung (*Dick u. Schulte am Esch 1997; Watcha 1996*). PONV gehört zu den unangenehmen Nebenwirkungen, die für den Patienten zwar selten gefährlich werden, aber sehr belastend sind. Es können sich Komplikationen wie Nahtdehizens, Aspiration, Dehydratation oder andere Schwierigkeiten aus PONV ergeben.

Die Inzidenz für PONV konnte seit dem Ende der Äthernarkose durch neuere Anästhetika von ca. 80% auf durchschnittlich 20-30% gesenkt werden, bei Vorliegen von Risikofaktoren kann sie jedoch immer noch bei bis zu 91% liegen (*Bardenheuer u. Taut 1997; Unkel u. Peters 1998*). Bedenkt man also, dass circa jeder vierte Patient nach einer Allgemeinanästhesie unter PONV leidet, ist der Wunsch nach einer wirksamen Prophylaxe bzw. Therapie verständlich.

Obwohl es inzwischen mehr als 3000 Originalarbeiten zu diesem Thema gibt, ist eine zufriedenstellende Lösung für dieses Problem noch nicht gefunden (*Doenicke 2000*). PONV stellt nicht nur im Zusammenhang mit der Patienten-Zufriedenheit ein bedeutsames Thema dar, sondern ist zudem ein nicht zu unterschätzender zusätzlicher Kostenfaktor. Dies betrifft im besonderen ambulante Operationen. Verschiedene Studien ergaben, dass ein Patient mit PONV bis zu 415 US-Dollar an Mehrkosten verursachen kann, was unter anderem an verlängerten Aufwachraumzeiten, gesteigerter Aufmerksamkeit des Pflegepersonals für diese Patienten und einem erhöhtem Verbrauch an Materialien liegt (*Eberhart 2000; Carroll et al. 1994*).

2. Grundlagen

2.1 Definitionen

Übelkeit ist definiert als das unangenehme, jedoch schmerzlose Gefühl des drohenden Erbrechens (*Andrews 1992*). Empfundener wird dieses Gefühl im Pharynx sowie im Epigastrium; verbunden ist es häufig mit dem Verlust des gastralen Tonus und dem Reflux von Darminhalt in den Magen (*Bardenheuer u. Taut 1997*). Oft wird der Wunsch verspürt, zu erbrechen bzw. wird das Erbrechen als unmittelbar bevorstehend wahrgenommen.

Das Erbrechen ist der daraufhin explosionsartige Auswurf des Mageninhaltes durch den Mund (*Andrews 1992*).

PONV ist definiert als postoperative Übelkeit, Würgen und/oder Erbrechen in einem Zeitraum von 24 Stunden nach einer Allgemein- oder Regionalanästhesie (*Biedler u. Wilhelm 1998; Kortilla 1992*). Das Maximum ist oft in den ersten zwei Stunden zu finden.

2.2 Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen

Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen sind Bestandteil eines physiologischen Schutzreflexes, der den Körper vor Toxinen schützen soll (*Hennes 2000*). Kontrolliert wird der Brechreflex durch das Brechzentrum, gelegen in der Medulla oblongata im Bereich der Formatio reticularis. Es besteht aus einem Verband mehrerer benachbarter Kerngebiete: u.a. motorische Vaguskerne, Nucleus ambiguus, Nucleus tractus solitarii und präsympathische Neurone (*Biedler u. Wilhelm 1998*).

Aktiviert wird das Brechzentrum durch periphere Afferenzen und über die Chemorezeptortriggerzone in der Area postrema. Unter den peripheren Afferenzen spielt der Nervus vagus eine wichtige Rolle. Vagale Afferenzen von Mechanorezeptoren in der intestinalen Wand reagieren auf eine Dehnung der Darmwand, durch die auch die Chemorezeptoren - angeregt durch das von den enterochromaffinen Zellen des

Die motorische Komponente des Brechreflexes wird in zwei, von manchen Autoren auch in drei Phasen eingeteilt (*Andrews 1992; Bardenheuer u. Taut 1997*).

Die Präejektionsphase ist gekennzeichnet durch vermehrte Übelkeit, Schwitzen, Tachykardie, Speichelfluss und Blässe als Ausdruck der sympathischen und parasymphatischen Aktivierung.

Daran schließt sich die Ejektionsphase. Sie ist charakterisiert durch Würgen und Erbrechen. Zum Würgen kommt es durch rhythmische Kontraktionen des Zwerchfells, der Bauch- und Interkostalmuskulatur, währenddessen Glottis und Mund verschlossen sind. In dieser Phase wird der Mageninhalt hin und her gependelt, dadurch steigt der intraabdominelle Druck, der intrathorakale Druck dagegen fällt. Sobald der Ösophagusphinkter erschlafft, kommt es zum explosionsartigen Erbrechen.

In der Nachphase lässt die autonome und viszerale Reizung nach (*Bardenheuer u. Taut 1997*).

2.3 Inzidenz von PONV

Kinder leiden abhängig von der Altersgruppe häufig unter PONV. Die höchste Inzidenz für PONV wird in der Altersgruppe zwischen 6-16 Jahren mit 20% bis zu 34-51% angegeben, abhängig von der Art des Eingriffes sogar noch höher (*Cohen et al. 1994; Dent et al. 1955; Kretz 1997*). Säuglinge hingegen weisen im ersten Jahr eine sehr geringe Inzidenz (ca. 5%) für PONV auf. Kinder unter 5 Jahren sind mit circa 20% von PONV betroffen. Als Grund für die niedrige Häufigkeit für das Auftreten von PONV im ersten Lebensjahr wird ein noch nicht voll entwickeltes Brechzentrum bei den Kindern vermutet. Die größere PONV-Wahrscheinlichkeit in der höheren Alterstufe begründet sich in den typischen Operationen (Strabismus-Operation, Tonsillektomie, Adenotomie) als auch der psychischen Belastung für die Kinder (*Biedler u. Wilhelm 1998*).

Bei Erwachsenen liegt die Inzidenz für PONV bei ca. 20-30%, kann jedoch bei Risikopatienten auch über 50% betragen (*Fisher 1997*). Allerdings muss bei den Erwachsenen ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern gemacht werden,

wie *Gan et al.* in ihrem Consensus-Bericht beschrieben haben (*Gan et al. 2003*). So haben Frauen ein zwei-bis dreifach höheres Risiko für PONV als Männer. Als Grund wird der unterschiedliche Hormonhaushalt gesehen. Von einigen Autoren wird bei den Frauen für die Häufigkeit von PONV ein Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus vermutet, was aber noch nicht eindeutig geklärt ist (*Apfel u. Roewer 2000*). Nach dem 70. Lebensjahr nähert sich die Inzidenz zwischen den Geschlechtern einander wieder an.

2.4 Risikofaktoren für PONV

PONV ist ein multifaktorielles Geschehen.

Die Faktoren werden in vier Kategorien eingeteilt:

1. Patientenabhängige Faktoren
2. Anästhesierelevante Faktoren
3. Chirurgierelevante Faktoren
4. Postoperative Faktoren

2.4.1 Patientenabhängige Faktoren

Frauen sind 2-3 mal häufiger von PONV betroffen als Männer (*Biedler u. Wilhelm 1998*). Bis zur Pubertät gibt es zwischen den beiden Geschlechtern keine Unterschiede, auch nach dem 7. Lebensjahrzehnt gleichen sich die Inzidenzen von Männern und Frauen wieder an.

Vermutet wird ein Zusammenhang mit dem höheren Spiegel von Gonadotropin oder anderen Hormonen bei der Frau, wie *Watcha* und *White* in einer Übersichtsarbeit beschreiben (*Watcha u. White 1992*). *Biedler* und *Wilhelm* nehmen eine vermehrte Sensibilisierung des Brechzentrums durch weibliche Geschlechtshormone als Grund dafür an (*Biedler u. Wilhelm 1998*).

Zu der Bedeutung des Menstruationszyklus in Verbindung mit dem Operationszeitpunkt und ihrem Einfluss auf PONV gibt es widersprüchliche Aussagen: Im Gegensatz zu *Beattie et al.*, die eine erhöhte Anfälligkeit für PONV in den ersten 8 Tagen des

Menstruationszyklus bei Frauen feststellten, ermittelten *Honkavaara et al.* die höchste PONV-Inzidenz während der Lutealphase (20.-24.Tag) (*Beattie et al.* 1991; *Beattie et al.* 1993; *Honkavaara et al.* 1991). *Goepfert et al.* verneinen einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Operation und der Phase des Menstruationszyklus im Bezug auf PONV (*Goepfert et al.* 1998). Für diesen Punkt steht also eine endgültige Klärung noch aus.

Patienten mit bekannter Übelkeit oder Erbrechen nach früheren Operationen oder mit Kinetose in der Anamnese leiden bis zu drei mal häufiger postoperativ unter Übelkeit oder Erbrechen als Patienten ohne Neigung zu PONV oder Reisekrankheit (*Apfel et al.* 1998c). Erklärt wird dies mit einer gesteigerten Empfindlichkeit des Brechzentrums.

Cohen et al. konnten in einer Studie die deutlich höhere Inzidenz für PONV bei Nichtrauchern belegen (*Cohen et al.* 1994; *Chimbira u. Sweeney* 2000). Vermutet wird als Grund für das geringere Risiko der Raucher eine gesteigerte Wirkung des dopaminergen Systems. Nikotin verstärkt durch Hemmung des GABA-ergen Systems die Dopaminfreisetzung und dadurch dessen Konzentration.

Unterschiedliche Begleiterkrankungen führen zu einem erhöhten PONV-Risiko. Der häufigste Grund ist eine verzögerte Magenmotilität und -entleerung mit Aktivierung vagaler Afferenzen, zu finden unter anderem bei der diabetischen Gastroparese aber auch bei neuromuskulären Erkrankungen. Ebenso wird PONV vermehrt nach Operationen von Grunderkrankungen beobachtet, die schon vor der Operation mit gesteigerter Übelkeit und Erbrechen verbunden sind, wie zum Beispiel Appendizitis, Cholezystitis, Obstruktionen im Gastrointestinaltrakt oder ein erhöhter intrakranieller Druck (*Biedler u. Wilhelm* 1998).

2.4.2 Anästhesierelevante Faktoren

Die Gruppe der Benzodiazepine - häufig verwendet als Prämedikation - weist keinen Einfluss auf PONV auf (*Biedler u. Wilhelm* 1998). Allerdings können diese Medikamente eventuell über die Anxiolyse und Sedation indirekt zu einer Reduktion von Übelkeit und Erbrechen führen. Dagegen besitzen Opioide in niedriger Dosierung einen

starken emetogenen Effekt (*Andrews 1992*). Neuroleptika ebenso wie Antihistaminika wirken antiemetisch (*Biedler u. Wilhelm 1998*).

Die Dauer der Operation und damit der Narkose hat einen steigernden Einfluss auf die Inzidenz von PONV (*Bellville et al. 1960; Cohen et al. 1994*). Erklärt wird dies durch eine vermehrte bzw. eine verlängerte Aufnahme von emetogenen Medikamenten. Zudem leiden Patienten nach längeren Eingriffen oft unter größeren Schmerzen als nach kleineren Operationen.

Nach Regionalanästhesien ist PONV deutlich seltener zu finden als nach Allgemeinanästhesien. Die niedrigste Inzidenz tritt bei peripheren Blockaden und Periduralanästhesien (beide ca. 4%) auf, sie steigt nach Spinalanästhesien auf ca. 11% (*Biedler u. Wilhelm 1998*). Nach Allgemeinanästhesien ist mit einem fast doppelt so häufigen Auftreten von PONV zu rechnen (*Cohen et al. 1994*). Die Ursache liegt in den teils emetogen wirksamen Medikamenten, die bei einer Allgemeinanästhesie verwendet werden sowie in der Maskenbeatmung und der Intubation. Auf diese beiden Punkte wird im folgenden noch genauer eingegangen.

Bei Maskenbeatmung besteht das Risiko der Luftinsufflation in den Magen, die durch die Magendehnung dann wiederum zu einer erhöhten PONV-Wahrscheinlichkeit führt (*Lermann 1992*). Einige Autoren bringen dies unter anderem in Zusammenhang mit der Erfahrung des Anästhesisten.

Klockgether-Radke et al. konnten zeigen, daß bei Kindern mit dem Gebrauch einer Kehlkopfmaske im Gegensatz zu einem Tubus das Auftreten von PONV sinkt (*Klockgether-Radke et al. 1996*). Die Intubation löst einen Würgereflex über die mechanische Reizung des Pharynx aus, die über die Stimulation der Afferenzen des N. glossopharyngeus und den N. trigeminus dann zu Übelkeit und Erbrechen führen.

Es gibt deutliche Unterschiede in der Inzidenzrate für PONV zwischen den älteren heute nicht mehr gebräuchlichen Inhalationsanästhetika wie Äther oder Cyclopropan, die mit einer Inzidenz bis zu 80% behaftet waren und den später gebräuchlichen Halothan, Enfluran oder Isofluran, denen in einer großen Multicenter-Studie an über 17000 Patienten eine Inzidenz von ca. 18/19% für Übelkeit und 11/12% für Erbrechen

zugeschrieben wurde (*Forrest et al. 1990*). Von diesen drei Substanzen wird heute nur noch Isofluran verwendet.

Die emetogene Wirkung der Inhalationsanästhetika besteht in der Provokation von Katecholaminen, die die Area postrema erregen (*Andrews 1992*).

Auch wenn es in der Literatur noch widersprüchliche Studien über die emetische Potenz von Lachgas gibt, weist doch die Mehrheit einen deutlich positiven Zusammenhang zwischen Lachgas und PONV auf (*Fisher 1996*). *Hartung* untersuchte 27 Studien zu diesem Thema und fand bei 24 von diesen einen positiven Zusammenhang (*Hartung 1996*). Als Ursache werden die Diffusion des Gases in luftgefüllte Räume, wie z.B. Magen oder Darm, mit Folgen der Überdehnung oder ins Mittelohr mit Druckerhöhung gesehen (*Biedler u. Wilhelm 1998*). Auch eine direkte Reizung der Opiatrezeptoren der Area postrema wird angenommen.

Vergleicht man die verschiedenen intravenösen Anästhetika im Hinblick auf ihre Inzidenz für PONV, fallen deutliche Unterschiede auf. Während wie vorausgegangen besprochen, Benzodiazepine keinen Einfluss auf PONV zu haben scheinen, wird Propofol dagegen eine antiemetische Wirkung nachgesagt, die auch in einigen Studien belegt wurde (*Jost et al. 1997; Sneyd et al. 1998; Song et al. 1998*). Der Wirkmechanismus von Propofol ist noch nicht endgültig geklärt (*Balraj et al. 1994*). Diskutiert werden eine dämpfende Wirkung auf kortikale bzw. subkortikale Afferenzen, eine unspezifische Wirkung auf den 5-HT₃-Rezeptor und/oder eine Verminderung der Serotoninfreisetzung im zentralen Nervensystem (*Borgeat u. Stirnemann 1998*).

Für Barbiturate ist eine eher niedrige Inzidenz für PONV bekannt, dagegen tritt sie sowohl bei Etomidat als auch bei Ketamin häufiger auf (*Biedler u. Wilhelm 1998*). Unabhängig von dem Applikationszeitpunkt oder von der Applikationsform wirken Opioide stark emetogen. Die verschiedenen Opioide weisen keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz für PONV auf (*Andrews 1992*). Der Wirkmechanismus liegt in einer verlangsamten Magenmotilität, der Sensibilisierung des Vestibularorgans und der Stimulation der Chemorezeptoren-Triggerzone in der Area postrema durch die Opioide (*Biedler u. Wilhelm 1998*).

Muskelrelaxantien alleine besitzen eine geringe bis keine eigene emetogene Potenz (*Kenny 1994*). Werden die Relaxantien allerdings am Ende der Operation antagonisiert, kann dies zu Übelkeit und Erbrechen führen. Verantwortlich dafür ist dann Neostigmin, wogegen dem Atropin eher ein antiemetischer Effekt nachgesagt wird (*Biedler u. Wilhelm 1998*).

2.4.3 Chirurgierelevante Faktoren

Ein nicht unerheblicher Risikofaktor für PONV stellt die Operation selber dar. Die Dauer, der Ort sowie die Art des Eingriffs haben einen Einfluss auf die Inzidenz.

Abdominelle Eingriffe weisen bei Erwachsenen das größte Risikopotential für PONV auf. Erklärt wird dies zum einen durch die direkte Manipulation an Magen und Darm, was sowohl über die danach einsetzende verzögerte Magenmotilität, aber auch über das dadurch freigesetzte Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes zu Übelkeit und Erbrechen führen kann (*Biedler u. Wilhelm 1998*).

Laparoskopische Operationen werden im Hinblick auf PONV unterschiedlich bewertet. *Hennes et al.* konnten in einer großen Studie an 6705 Patienten einen positiven Zusammenhang zwischen laparoskopischer Chirurgie und PONV zeigen. Dies wird durch die Kohlendioxid-Insufflation in den Bauchraum und die damit verbundene Reizung vagaler Afferenzen erklärt (*Hennes et al. 1999; Kenny 1994*). *Koller et al.* dagegen beschrieben eine niedrigere Inzidenz nach Laparoskopien und begründeten dies durch eine geringere mechanische Manipulation (*Koller et al. 1994*).

Gynäkologische Eingriffe sind ebenso mit einem hohen Risiko für PONV behaftet. Als Ursache wird zum einen die erhöhte Sensibilität des Brechzentrums bei Frauen, zum anderen wieder die Serotoninfreisetzung bei Manipulation der Organe im Becken gesehen (*Quinn et al. 1994*).

Mit einer vermehrten Häufigkeit für PONV sind Eingriffe im Hals-Nasen-Ohren-Bereich sowie in der Augenheilkunde verbunden. Ein eher geringes Risiko für PONV stellen

hingegen Operationen im Bereich der Orthopädie, der peripheren Extremitäten und der Dentalchirurgie dar.

2.4.4 Postoperative Faktoren

Zu den postoperativen Risikofaktoren für PONV zählen Schmerz, Hypotension, eine zu frühe postoperative Nahrungsaufnahme als auch Mobilisation.

2.5 Komplikationen von PONV

Neben einer starken seelischen Belastung für den Patienten zeigt PONV auch viele medizinische Folgen, ernstere Komplikationen treten aber extrem selten auf. Am meisten wird die Aspiration von Mageninhalt gefürchtet, zu der es bei Patienten mit noch nicht komplett wieder hergestellten Schutzreflexen kommen und die im ungünstigen Fall eine Aspirationspneumonie verursachen kann.

Vor allem bei Kindern kann der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlust nach anhaltendem Erbrechen schnell zu Dehydratation und metabolischer Alkalose führen.

Durch den erhöhten intraabdominellen Druck kann es zu Nahtdehizensen kommen, die das Operationsergebnis im Nachhinein gefährden. Nach neurochirurgischen oder ophthalmologischen Eingriffen kann es durch die intrakranielle bzw. intraokulare Druckerhöhung zu Blutungen im Operationsgebiet kommen (*Watcha u. White 1995*).

Durch extremes Erbrechen können Einrisse in der Ösophagusschleimhaut (Mallory-Weiss-Syndrom) bis hin zu einer Ösophagusruptur (Boerhaave-Syndrom) entstehen. Eine fragliche Resorption oraler Medikamente ist ein weiterer Gesichtspunkt.

PONV hat allerdings neben den möglichen medizinischen auch ökonomische Folgen, wie z.B. die später einsetzende Mobilisation und damit auch den längeren stationären Aufenthalt des Patienten.

Die Patienten müssen häufig länger im Aufwachraum überwacht werden, mehr Pflegepersonal wird für sie benötigt. Bei ambulanten Patienten kann PONV sogar zu einer ungeplanten stationären Aufnahme führen (*Borgeat u. Stirnemann 1998; Hempelmann u. Heesen 1998; Unkel u. Peters 1998; Biedler u. Wilhelm 1998*).

2.6 Prophylaxe oder Therapie von PONV

Für die medikamentöse Therapie bzw. Prophylaxe von PONV stehen zur Zeit mehrere Substanzgruppen zur Auswahl, die hier näher besprochen werden sollen: Antihistaminika, Anticholinergika, Dopaminantagonisten, Glucokortikoide und Serotonin-Rezeptor-Antagonisten.

Ein aus der Gruppe der Antihistaminika häufig eingesetztes Medikament ist der H₁-Rezeptor Antagonist Dimenhydrinat. Den antiemetischen Effekt vermittelt diese Substanzgruppe vor allem über antihistaminerge als auch über anticholinerge Rezeptoren und das Gleichgewichtsorgan. Daher sind sie bei Reise- bzw. Seekrankheit und bei Übelkeit und Erbrechen nach Mittelohroperationen gut geeignet (*Watcha u. White 1992; Unkel u. Peters 1998; Rowbotham 1992*). Als Nebenwirkungen können Sedierung und Mundtrockenheit auftreten.

Zu den Anticholinergika gehören Atropin und Scopolamin. Dem Atropin wird bei der Antagonisierung von Muskelrelaxantien im Zusammenhang mit Neostigmin ein antiemetischer Effekt nachgesagt, die Wirkweise ist noch unklar (*Boeke et al. 1994*). Scopolamin wird als Pflaster bei Reise- und Seekrankheit eingesetzt. In der Behandlung von PONV findet man es eher selten. Als Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Sedation und Akkomodationsstörungen bekannt (*Raber u. Tryba 1997*). Ihre antiemetische Wirkung entwickeln beide über eine Antagonisierung zentraler Muskarinrezeptoren (*Unkel u. Peters 1998*).

Zur Gruppe der Dopamin-Antagonisten gehören die Butyrophenone, die Phenothiazine und die Benzamide. Bei den Butyrophenonen ist das Droperidol das gebräuchlichste Antiemetikum. Auch Haloperidol gehört in diese Gruppe. Sie wirken über die Blockade

zentraler Dopamin-Rezeptoren antiemetisch. Als Nebenwirkungen sind dosisabhängige extrapyramidal-motorische Störungen bekannt.

Zu den Phenothiazinen werden unter anderem Promethazin und Chlorpromazin gezählt. Die Wirkweise wie auch die Nebenwirkungen sind denen der Butyrophenone vergleichbar (*Koller et al. 1994*).

Das am häufigsten gegen postoperative Übelkeit und Erbrechen verwendete Benzamid stellt Metoclopramid da. Es wirkt neben dem für die Gruppe der Dopamin-Antagonisten typischen Mechanismus zusätzlich noch über einen Tonusanstieg des unteren Ösophagusphinkters sowie durch eine Motilitätssteigerung im oberen Gastrointestinaltrakt (*Kilbinger 2005*). Als Nebenwirkungen gelten die für diese Gruppe typischen extrapyramidal-motorischen Störungen.

Dexamethason stammt aus der Gruppe der Glucokortikoide. Es wird in Kombination mit z.B. Granisetron verwendet. Sein Wirkmechanismus ist noch unklar; das Auftreten von Nebenwirkungen bei einmaliger Gabe wird noch kontrovers diskutiert (*Scholz et al. 1999; Eberhart et al. 2000*).

Ondansetron ist einer der Vertreter der Serotonin-Rezeptor-Antagonisten. Charakteristisch für diese Substanzen ist ihre antiemetische Wirkung über die Blockade der 5-HT₃-Rezeptoren (HT für Hydroxytryptamin, chemisch für Serotonin) (*Scholz 1997*). Als Nebenwirkungen dieser Gruppe sind Überempfindlichkeitsreaktionen, Schwindel, Kopfschmerzen, erhöhte Leberenzyme, verlängerte EKG-Intervalle und Obstipation beschrieben (*Scholz et al. 1999*).

Zu den alternativen Möglichkeiten der Behandlung bzw. der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen gehört die Akupunktur bzw. die Akupressur (*Watcha u. White 1992*). Der P 6-Punkt = Nei-Guan liegt auf der Palmarseite proximal der Handgelenksbeugefalten (*Biedler u. Wilhelm 1998*). Auch Ingwerpuder soll eine antiemetische Wirkung besitzen (*Biedler u. Wilhelm 1998*).

Die Häufigkeit von PONV kann oft schon durch Vermeidung der Risikofaktoren, wie z.B. Luftinsufflation in den Magen, Verwendung emetogener Anästhetika, vermehrtes

orales Absaugen, postoperativer Flüssigkeitsmangel oder zu frühe postoperative Mobilisation gesenkt werden (*Biedler u. Wilhelm 1998; Kröll 1997; Hennes 1997*).

Jedem Patienten, der sich einer Operation unterzieht, eine Prophylaxe zu geben, ist sowohl aus Kostengründen als auch aus medizinischen Gründen im Bezug auf die Nebenwirkungen der Medikamente jedoch nicht sinnvoll.

Bei Patienten mit positiver PONV-Anamnese bzw. wenn sich mehrere Faktoren, die mit einer hohen Inzidenz für PONV verbunden sind, addieren, erscheint eine Prophylaxe als sinnvoll (*Hennes 2000*). Wie weiter oben erläutert, sind die Ursachen für PONV multifaktoriell. Summieren sich mehrere dieser Faktoren, werden die Patienten zu den Risiko- bzw. Hochrisiko-Patienten gezählt. Risikoscores stellen ein Punktesystem zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens unerwünschter Wirkungen da. Mit ihrer Hilfe kann das individuelle PONV-Risiko eines Patienten präoperativ eingeschätzt und er prophylaktisch versorgt werden (*Hennes 2000; Apfel et al. 1998c; Eberhart et al. 1999*).

Bei den Nicht-Risiko-Patienten wird empfohlen beim Auftreten von Übelkeit nach spätestens einer postoperativen Episode von Übelkeit oder Erbrechen antiemetisch zu behandeln.

3. Fragestellung

Obwohl es zahlreiche Studien zur Prophylaxe bzw. Therapie von PONV gibt, ist das Problem mit einer Inzidenz von durchschnittlich immer noch 20-30% nicht zufriedenstellend gelöst. *White* und *Watcha* sprachen in einem Editorial die Empfehlung aus, bei Patienten mit einem hohen Risiko für PONV eine Kombination mit drei verschiedenen Medikamenten als Prophylaxe zu versuchen (*White* u. *Watcha* 1999, *Watcha* 2000). In einer Umfrage unter Kollegen fanden *Eberhart* et al. heraus, daß ein Großteil der Anästhesisten eine Kombination aus zwei bzw. drei Antiemetika verwenden (*Eberhart* et al. 1998). Da PONV ein Geschehen darstellt, das von vielen verschiedenen Faktoren und wie weiter oben erklärt von der Bindung an diverse Rezeptoren abhängt, ist die Überlegung einer Prophylaxe mit einer Kombination verschiedener Substanzgruppen naheliegend. Sowohl für Dexamethason, Dehydrobenzperidol als auch für den Serotonin-Antagonisten Tropisetron wurde eine antiemetische Wirkung nachgewiesen. Tropisetron hat gegenüber anderen Substanzen aus dieser Wirkstoff-Gruppe die längste Wirkdauer mit 24 Stunden nach einmaliger Gabe. Mehrere Studien konnten aufzeigen, dass sowohl eine Kombination von 5-HT₃-Antagonisten mit Dehydrobenzperidol als auch eine Kombination von 5-HT₃-Antagonisten mit Dexamethason wirksamer ist als die Substanzen alleine (*Fujii* et al 1998a; *Fujii* et al. 1998b; *Fujii* et al.1998c).

Ziel dieser prospektiven, randomisierten, plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie war es, die antiemetisch effektivste Prophylaxe für PONV zwischen Tropisetron alleine, der Kombination von Tropisetron mit Dexamethason, der Kombination von Tropisetron mit Dehydrobenzperidol und der Dreier-Kombination Tropisetron-Dexamethason-Dehydrobenzperidol herauszufinden.

Insbesondere interessierte die Frage, ob die Kombination aus drei Medikamenten der Monotherapie mit Tropisetron überlegen ist oder die Dreier-Kombination hinsichtlich der PONV-Prophylaxe wirksamer ist als eine bzw. beide der Kombinationen aus zwei Medikamenten bzw. ob eine der beiden oder beide Zweier-Kombinationen gegenüber der Monotherapie in der PONV-Prophylaxe führend ist.

4. Material und Methodik

4.1 Studiendesign

Nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission wurde diese Studie prospektiv, randomisiert und plazebo-kontrolliert in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Die Patienten gaben nach der mündlichen und schriftlichen Erklärung über den Ablauf, die Vorteile und Risiken der Studie schriftlich ihr Einverständnis.

4.2 Patientenauswahl

Im Rahmen des Aufklärungsgespräches wurde das Vorhandensein von Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Patienten für die Studie überprüft.

4.2.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit ASA-Klassifizierung 1-3
- Alter über 18 Jahre
- Anästhesieverfahren: balancierte Allgemeinanästhesie mit volatilen Anästhetika
- Dauer der Anästhesie über 30 Minuten
- Art der Operation: laparoskopische Eingriffe
abdominelle Eingriffe
urologische Eingriffe mit transabdominellem Zugang
gynäkologische Eingriffe mit transabdominellem Zugang
- Einverständniserklärung der Patienten
- Patienten mit ausreichend Kenntnissen der deutschen Sprache in Wort und Schrift

4.2.2 Ausschlusskriterien

- Patienten mit ASA-Klassifizierung 4-5
- Alter unter 18
- bekannte Allergie gegen 5 HT₃-Antagonisten, Cortison oder Dehydrobenzperidol
- Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese
- bei weiblichen Patienten: Schwangerschaft oder Stillperiode
- Patienten mit AV-Block 2. oder 3. Grades
- Einnahme von Antiarrhythmika
- Patienten mit Ileus in der Anamnese
- Patienten mit Parkinson-Erkrankung in der Anamnese
- Erbrechen, Übelkeit, Würgen und/oder Gabe eines Antiemetikums innerhalb von 24 Stunden präoperativ
- Einnahme von Corticosteroiden innerhalb von 24 Stunden präoperativ
- Einnahme von Anticholinergika innerhalb von 24 Stunden präoperativ
- Patienten, die postoperativ eine Magensonde behielten
- Teilnahme des Patienten an einer anderen Studie
- Folgeoperation einer Mehrfach-Operation, wenn dies nicht die erste Operation war
- Einleitung oder Aufrechterhaltung der Narkose mit Propofol
- Notfalloperation
- Anästhesieverfahren: nur Regionalanästhesie
- nicht einwilligungsfähige Patienten
- keine geplante Extubation nach Anästhesieende

Jeder teilnehmende Studienpatient war nach den Kriterien des MEGA-Scores (Minimizing Emesis and Nausea after General Anesthesia) mindestens einer Risikogruppe zuzuordnen. Der MEGA-Score empfiehlt eine PONV-Prophylaxe für Patienten bei Erfüllung folgender Kriterien:

- Jeder Patient mit PONV bei früheren Narkosen
oder
- Wenn mindestens 4 der folgenden Punkte vorliegen:
 - Anamnestisch bekannte Kinetose
 - Nichtraucher
 - Frauen mit geplanter OP länger als 2 Stunden
 - Männer mit geplanter OP länger als 3 Stunden
 - ITN mit volatilen Anästhetika/ Lachgas
 - Operation-/ Gebiete: Kraniotomie, HNO, Abdomen

4.3 Studienablauf

4.3.1 Präoperative Phase

Die Patienten wurden mindestens einen Tag vor dem geplanten Eingriff mündlich über Ziel, Ablauf und Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie musste schriftlich gegeben werden. Im Rahmen der Aufklärung wurden sie zu ihrer Anamnese befragt und das Vorhandensein von Ein- und Ausschlusskriterien wurde überprüft.

Die Medikamente wurden von der Apotheke der Universitätsklinik zusammengestellt und dort auch nummeriert. Sowohl die Kapsel als auch die beiden Spritzen wurden mit der jeweiligen Randomisierungsnummer gekennzeichnet, die Zuordnung der jeweiligen Zahl zu einer der Studiengruppen erfolgte ebenso dort. Den Patienten wurde bei der Aufklärung dann der Reihe nach eine der Nummern zugeteilt. Die fünf Untersuchungsgruppen setzten sich wie folgt zusammen:

Placebo-Gruppe

Tropisetron-Gruppe

TRO+DHB-Gruppe

TRO+DEX-Gruppe

TRO+DEX+DHB-Gruppe

Eine Eigenmedikation wurde sowohl am Abend vor als auch am Morgen vor der Operation weiter wie gewohnt eingenommen, wenn nicht von dem für die Narkose aufklärenden Anästhesisten anders angeordnet. Die Patienten blieben alle spätestens ab 24.00 Uhr, also mindestens 6 Stunden vor dem Eingriff, nüchtern. Sie erhielten etwa eine Stunde vor Narkose-Einleitung eine orale Medikation, in der sich entweder ein Placebo oder Tropisetron 5mg befanden. Die Kapseln unterschieden sich weder im Geschmack noch im Aussehen. Die Medikamenten-Gabe wurde von einer Pflegekraft dokumentiert.

4.3.2 Anästhesie- und Operationsphase

Die Patienten wurden in den Vorbereitungsraum gebracht und an die allgemein übliche Überwachung (EKG, Blutdruck, Pulsoxymeter) angeschlossen. Nach dem Legen einer peripheren Verweilkanüle und Anschliessen einer Infusion wurden mit der Einleitung der Narkose die 2 Spritzen der Studienmedikation - entweder 8mg Dexamethason oder 1,25mg Dehydrobenzperidol oder 8mg Dexamethason in Kombination mit 1,25mg Dehydrobenzperidol oder Placebo - intravenös verabreicht und der Zeitpunkt im Narkoseprotokoll festgehalten. Auch hier waren bei den Spritzen von außen keine Unterschiede erkennbar.

Propofol durfte weder zur Einleitung noch zur Aufrechterhaltung der Narkose verwendet werden. Die Narkose wurde als balancierte Anästhesie mit endotrachealer Intubation durchgeführt. Nach dem Ende der Narkose wurden die Patienten extubiert, die Magensonde wurde entfernt und sie wurden zur Überwachung in den Aufwachraum verlegt.

4.3.3 Postoperative Phase

Im Aufwachraum wurden die Patienten mit EKG, Blutdruckmessung und Pulsoxymeter überwacht. Episoden von Übelkeit und/oder Erbrechen wurden in einem mit Stempel aufgetragenen Feld auf dem Narkoseprotokoll vom Pflegepersonal dokumentiert. Beim ersten Auftreten von PONV wurde den Patienten im Aufwachraum eine Rescue-Medikation - 2mg Tropisetron i.v. - verabreicht und auch dieses dokumentiert. Bei jeder weiteren Emesepisode war die Wahl des Medikamentes freigestellt.

Mindestens einen Tag nach der Operation wurden die Patienten hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Narkoseende, erhaltenen Antiemetika und deren Nutzen als auch nach der Zufriedenheit mit der Narkose befragt. Hatten die Patienten im 24-Stunden-Intervall nach Anästhesieende Übelkeit und/oder Würgen oder Erbrechen erlebt, wurden sie gebeten, anhand einer visuellen Analog-Skala auf einem Lineal eine Einschätzung der Schwere ihrer Emesepisoden anzugeben. Auf der Patientenseite war eine Skala von „gar nicht übel“ bis „sehr übel“ zu sehen, die die Patienten durch Hilfe eines Schiebers auf ihr subjektives Empfinden einstellen konnten. Der Untersucher sah auf der anderen Seite eine Skala von 0 bis 100, und konnte so dem persönlichen Empfinden des Patienten eine Zahl zuordnen.

Auch die Krankenakte von der Station wurde hinsichtlich aufgetretener Emesepisoden durchgesehen. War hier ein PONV-Ereignis aufgeführt, der Patient konnte sich jedoch nicht erinnern, wurde dies der Befragung vorgezogen. Bei Auftreten von PONV auf Station erhielten die Patienten eine beliebige, auf der Station übliche Rescue-Medikation (Metoclopramid oder Tropisetron i.v.).

4.4 Medikamente der Studie

Als Medikamente der Studie wurden Tropisetron oral sowie Dexamethason und Dehydrobenzperidol intravenös verwendet. Diese drei Wirkstoffe sollen hier kurz näher erläutert werden.

Tropisetron gehört neben Granisetron, Ondansetron und Dolasetron zur Gruppe der Serotonin-Antagonisten. Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen bestehen in der Eliminationshalbwertszeit, der Dosierung, der Wirkdauer und den Nebenwirkungen. Tropisetron hat eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 8 Stunden, bei Patienten mit verlangsamter Metabolisierung, die vom Cytochrom-P450-System abhängig ist, kann sie bis zu 45 Stunden betragen (Novartis 1999). Der Plasmaspitzen Spiegel nach oraler Applikation wird nach circa 2-3 Stunden erreicht. Der Proteinbindungsgrad beträgt zwischen 59 und 71%, die Ausscheidung erfolgt zu 70% renal (Alon u. Biro 1996). An Nebenwirkungen von Tropisetron sind unter anderem Kopfschmerzen, Schwindel,

Obstipation, Diarrhö und Müdigkeit zu erwähnen (*Russell u. Kenny 1992, Novartis 1999*).

Van Belle et al. ermittelten in einer Dosisfindungsstudie bei Patienten mit Chemotherapie-induziertem Erbrechen die einmalige orale Gabe von 5mg Tropisetron als effektive Dosis für die Prophylaxe bei Patienten mit Chemotherapie-induziertem Erbrechen (*van Belle et al. 1994*). Die Wirkdauer bei einmaliger Gabe wird vom Hersteller mit 24 Stunden angegeben, was auch den Vorteil gegenüber den anderen Substanzen aus dieser Gruppe darstellt, da diese deutlich kürzer wirken (*Novartis 1999*).

Dexamethason gehört zur Gruppe der Glucokortikoide, die sich im Bezug auf Wirkungsstärke und Wirkdauer unterscheiden, da sie ungleiche Affinität zu den Rezeptoren sowie unterschiedliche Plasma-Halbwertszeiten aufweisen.

Wie *Eberhart* et al. in einer Metaanalyse über 26 Studien aufzeigen konnten, ist Dexamethason sowohl als Einzelsubstanz als auch in der Kombination ein wirksames Antiemetikum. Allerdings ist seine Wirkung in der Kombination besser. Der Wirkmechanismus ist noch ungeklärt (*Eberhart et al. 2000*). Seine Eliminationshalbwertszeit beträgt 3,5-5 Stunden, die biologische Wirkdauer 12-36 Stunden. An Nebenwirkungen sind die bei Glucokortikoiden üblichen zu beschreiben, wie u.a. Suppression der Nebennierenrindenfunktion, hypokaliämische metabolische Alkalose, Ödem und Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Osteoporose, Magen-Darm-Ulzera, Myopathie der Skelettmuskulatur, ZNS-Funktionsstörungen, Lymphopenie und Wachstumshemmung des Skelettsystems. Die Nebenwirkungen hängen jedoch sehr von der Dauer der Gabe ab. Bei einmaliger Gabe ist über keine relevanten Nebenwirkungen zu berichten (*Larsen 2002*).

Die am häufigsten benutzte antiemetische Dosis für Erwachsene beträgt 8mg, die auch in dieser Studie Verwendung finden soll.

Der Dopamin-D₂-Rezeptorantagonist Dehydrobenzperidol gehört zur Gruppe der Butyrophenone und somit in die Gruppe der Dopamin-Antagonisten. Die Plasmaproteinbindung beträgt 85-90%, Droperidol wird in der Leber rasch und beinahe vollständig metabolisiert. Droperidol und seine Metaboliten werden zu 7 % renal

eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden. Die Wirkung setzt ungefähr nach 3-10 Minuten ein, das Wirkungsmaximum wird nach circa 30 Minuten erreicht, die sedierende Wirkung dauert etwa 2-4 Stunden an, der Wachheitsgrad kann bis zu 12 Stunden beeinflusst sein.

An unerwünschten Nebenwirkungen sind unter anderem Blutdrucksenkung, Tremor, Somnolenz, Sedierung, malignes neuroleptisches Syndrom, Tachykardie, QT-Zeit-Verlängerung sowie anaphylaktoide Reaktionen bekannt (*Scuderi* 2003).

4.5 Erhebung und Dokumentation der Daten

Die Daten wurden präoperativ zeitgleich mit dem Aufklärungsgespräch, postoperativ auf dem Anästhesieprotokoll, in der Krankenakte als auch in einem Zeitraum von 24 Stunden nach Narkose-Ende auf dem Befragungs-Bogen des Patienten erhoben.

4.5.1 Demographische Daten

- Patienteninitialen, jeweils erster Buchstabe des Vor- und Nachnamens
- Geburtsdatum, Geschlecht
- Körpergröße- und gewicht
- Datum der Operation

4.5.2 Anamnestische Daten

- bestehende Vorerkrankungen

Herz/Kreislauf:

Hypertonie, Vitium, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Infarkt, Ödeme, Arterielle Verschlusskrankheit

Lunge/Atemwege:

Rauchen (mehr als 20 Zigaretten pro Tag), akuter Infekt, Chronische Bronchitis, Emphysem, Inspiratorischer Stridor, Restriktion, Asthma

Bewusstseinslage/Neurologie:

Bewusstseinstörung, Parese, Transitorische ischämische Attacke, Erhöhung des Hirndrucks, Neuromuskuläre Erkrankung, Krampfleiden

Stoffwechsel:

Hyperthyreose, Diabetes, Niereninsuffizienz, Hepatopathie, Adipositas, Hyperlipidämie, Cholesterinspiegel erhöht, Gicht, Kreatininwert grösser 1.2 mg/ dl, Pathologische Leberwerte

Allergien

- PONV nach früheren Operationen

- Kinetosen

- ASA-Klassifikation

- Prämedikation:

Medikament: Keine, Atropin, Cimetidin, Clonidin, Dimetinden, Flunitrazepam, Flurazepam, Lorazepam, Midazolam, Nitrazolam, Oxazepam, Primethazin, Ranitidin

Dosis: Keine, mg, µg, Tr., g, I.E., ml, Supp.

Applikation mit Uhrzeit: keine, oral, i.v., nasal, rectal, i.m., s.c.

4.5.3 Daten der Anästhesie und Operation

- Art der Anästhesie:

Regionalanästhesie

Allgemeinanästhesie

Kombination Regionalanästhesie/Allgemeinanästhesie

Analgesiedierung

Stand by

Keine Angaben

- Narkoseverfahren:

keines

balancierte Anästhesie

TIVA

Inhalationsanästhesie

Keine Angaben

- Atemwege:

keine Intubation

Larynxmaske

Maske

Nasale Intubation

Orale Intubation

Trachealkanüle

Keine Angaben

- Blutdruck, Herzfrequenz

- Einleitungsmedikation:

Medikament: Keines, Alfentanil, Alloferin, Atracurium, Cisatracurium, Etomidat, Fentanyl, Flunitrazepam, Ketamin, Methohexital, Midazolam, Mivacurium, Pancuronium, Piritramid, Propofol, Remifentanil, Rocuronium, Succinylcholin, Sufentanil, Thiopental

Dosis: siehe oben

Applikation: keine, i.v., nasal, i.m., Inhalans, Peridural, Spinal, s.c.

- Anästhesiemedikation:

Medikation: Keine, Alfentanil, Atracurium, Cisatracurium, Desfluran, Etomidat, Fentanyl, Flunitrazepam, Halothan, Isofluran, Ketamin, Methohexital, Midazolam, Mivacurium, N₂O, Pancuronium, Piritramid, Propofol, Ringer-Lösung, Remifentanil, Rocuronium, Sevofluran, Succinylcholin, Sufentanil, Thiopental

Adalat, Akrinor, Atropin, Catapresan, Clonidin, Dopamin, Ebrantil, Effortil, Erythrocyten-Konzentrat, Euphyllin, Fresh Frozen Plasma, HÄS 6%, Metoprolol, Nitrospray

Dosis, Applikation: siehe oben

- Anästhesiezusatz- Medikation, -Dosis, -Applikation

- Diagnose und Art der Operation, Zeiten der Anästhesie und Operation: Beginn, Ende

4.5.4 Postoperative Daten

Dieser Abschnitt wurde unterteilt in eine Phase des Aufwachraumes, die vom Pflegepersonal dokumentiert wurde, und die Phase auf der peripheren Station, die durch das Gespräch 24 Stunden nach Narkoseende auf dem Fragebogen festgehalten wurde.

Aufwachraum:

- Verlegung des Patienten nach Anästhesieende:
Intensivstation
Aufwachraum
Andere Klinik
Keine Angaben
- Zeiten des Aufwachraumaufenthaltes: Beginn und Ende
- Magensonde in 24 Stunden postoperativ:
keine
bleibt liegen
ist entfernt
erneut gelegt
- Übelkeit/Würgen im Aufwachraum
- Erbrechen im Aufwachraum
- Anzahl der Emeseepisoden im Aufwachraum
- Medikation im Aufwachraum:
Medikamente: Keine, Bupivacain 0,06%+Fentanyl, Bupivacain 0,125%,
Bupivacain 0,5%, Buscopan, DHB, DHC, Diclofenac, Dimenhydrinat, Dipidolor,
Dolantin, Dolasetron, Lidocain 0,5%, Lidocain 0,5%+Fentanyl,
Lidocain 1,0%, Mepivacain 2,0%, Mepivacain 4,0%, Metamizol, Metoclopramid,
Navoban 2 mg i.v., Nubain, Ondansetron, Paracetamol, Piritramid, Prilocain
1,0%, Ropivacain, Temgesic, Tramal,
Dosis, Applikation: siehe oben
- Aufwachraumzusatz- Medikation, -Dosis, -Applikation, -Indikation

Periphere Station:

- Übelkeit/Würgen nach dem Aufwachraum
- Erbrechen nach dem Aufwachraum
- Medikamente gegen Übelkeit/Erbrechen, Hilfe durch Medikamente
- Zufriedenheit mit Anästhesie, gleiche Anästhesieart bei nächster Operation
- visuell-analoge Skala: Beeinträchtigung bei PONV
- Raucher/Nichtraucher
- Alkoholkonsum
- Rescuetherapie nach dem Aufwachraum:
keine, Navoban 2mg i.v., Navoban 5mg oral, DHB, Dimenhydrinat, Dolasetron, Metoclopramid, Ondansetron, Keine Angaben
- Medikation nach dem Aufwachraum:
Medikament, Dosis, Applikation, Indikation: s.o.
- Anästhesieverlaufsbeobachtung:
System, Art, Schweregrad, Zeitpunkt
- Anästhesieverlaufsbeobachtung mit Schweregrad von 3 oder höher?

4.6 Statistik

Die Daten wurden nach der abschließenden Patientenbefragung auf der peripheren Station in elektronische Prüfbögen am Computer eingegeben, erfasst und regelmäßig per Modem an die Firma IMEREM GmbH übertragen. Vorerkrankungen sowie Begleitmedikationen wurden kodiert. Alle eingegangenen Erhebungsbögen wurden mit Hilfe des Computerprogrammes SAS sowohl auf ihre Vollständigkeit als auch hinsichtlich nicht gemeldeter unerwünschter Ereignisse überprüft. Bei Auffälligkeiten wurden diese in eine Query-Liste eingetragen, die dann an das Studienzentrum geschickt und dort bearbeitet wurde.

Bei 50% der Patienten wurde eine unabhängige Überprüfung zwischen den in den Erhebungsbogen eingetragenen und den Originaldaten aus Anästhesieprotokoll, Krankenakte und Patientenbefragung durch einen Mitarbeiter der IMEREM GmbH in

Zusammenarbeit mit dem Studienzentrum durchgeführt. Die Überprüfung wurde in einem Protokoll schriftlich festgehalten.

Die statistische Auswertung erfolgte zwischen jeweils zwei Untersuchungsgruppen anhand des Chi²-Test. Für die unterschiedlichen Fragestellungen erfolgte die Auswertung durch den exakten Fisher-Test bzw. den Kruskal-Wallis-Test. Als signifikant wurde $\alpha = 0,05$ angenommen. Weiterhin wurden 95%-Konfidenzintervalle für binomiale Häufigkeiten bestimmt.

5. Ergebnisse

5.1 Ein- und ausgeschlossene Patienten

Zwischen dem 15.05.2000 und dem 22.02.2001 wurden im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 149 Patienten eingeschlossen, von denen 143 Patienten - 45 Frauen und 98 Männer - ausgewertet wurden.

Gründe für den Ausschluss der Patienten waren sowohl prä-, intra-, als auch postoperative Faktoren, die alle ein oder mehrere Ausschlusskriterien erfüllten wie z.B. die Gabe von Propofol während der Narkose, das Belassen der Magensonde nach Ende der Anästhesie sowie die präoperative Einnahme von Corticosteroiden.

Die Anzahl der Patienten war in den fünf Untersuchungsgruppen wie folgt verteilt:

| | |
|---------------------|--------------|
| Placebo-Gruppe: | 22 Patienten |
| Tropisetron-Gruppe: | 29 Patienten |
| TRO+DHB-Gruppe: | 31 Patienten |
| TRO+DEX-Gruppe: | 32 Patienten |
| TRO+DEX+DHB-Gruppe: | 29 Patienten |

5.2 Demographische und anamnestiche Daten

Das Alter der Patienten lag durchschnittlich bei einem Median von 60 Jahren (zwischen 22 und 76), die Größe bei einem Median von 174 cm (zwischen 153 und 193cm), das Gewicht bei einem Median von 77,5 kg (zwischen 48 und 130 kg), so daß der daraus ermittelte Body Mass Index einen Median von 25.3 kg/cm² (zwischen 18,1 und 42,9 kg/cm²) ergab. Die fünf Untersuchungsgruppen unterschieden sich weder in den Punkten Alter, Größe noch Gewicht signifikant voneinander.

Bei 51.7 % der Patienten wurden Vorerkrankungen protokolliert, die sich wie in Tabelle 1 gezeigt aufteilen.

Tabelle 1: Bestehende Vorerkrankungen der Patienten (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-----------|
| Vorerkr. | 13 (59.1) | 13 (44.8) | 20 (64.5) | 17 (53.1) | 11 (37.9) | 74 (51.7) |
| Keine Vorerkr. | 9 (40.9) | 16 (55.2) | 11 (35.5) | 15 (46.9) | 18 (62.1) | 69 (48.3) |

TRO+DHB *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol*
TRO+DEX *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason*
TRO+DEX+DHB *Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol*

Waren Vorerkrankungen erfragt worden, wurden diese genauer eingegliedert, wie folgende Tabelle zeigt.

Tabelle 1.1: Zuordnung der Vorerkrankung (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|-----------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------------|-----------|
| Herz | 6 (27.3) | 7 (24.1) | 9 (29.0) | 11 (34.4) | 5 (17.2) | 38 (26.6) |
| Lunge | 4 (18.2) | - | 4 (12.9) | 4 (12.5) | 2 (6.9) | 14 (9.8) |
| Stoffwechsel | 1 (4.5) | 3 (10.3) | 4 (12.9) | 2 (6.3) | 4 (13.8) | 14 (9.8) |
| Allergie | 5 (22.7) | 6 (20.7) | 13 (41.9) | 8 (25.0) | 6 (20.7) | 38 (26.6) |
| Neurologie | - | 1 (3.4) | - | - | - | 1 (0.7) |

TRO+DHB *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol*
TRO+DEX *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason*
TRO+DEX+DHB *Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol*

Die Patienten wurden im Aufklärungsgespräch zu eventuellen PONV-Ereignissen nach früheren Operationen befragt, ebenso wie nach einer bekannten Kinetose.

Tabelle 2: Patienten mit PONV, Kinetose in der Anamnese (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-----------|
| PONV | 4 (18.2) | 4 (13.8) | 8 (25.8) | 6 (18.8) | 3 (10.3) | 25 (17.5) |
| Kein PONV | 15 (68.2) | 21 (72.4) | 17 (54.8) | 23 (71.9) | 20 (69.0) | 96 (67.1) |
| Erste OP | 3 (13.6) | 4 (13.8) | 6 (19.4) | 3 (9.4) | 6 (20.7) | 22 (15.4) |
| Kinetose | 4 (18.2) | 5 (17.2) | 9 (29.0) | 4 (12.5) | 3 (10.3) | 25 (17.5) |

TRO+DHB *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol*
TRO+DEX *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason*
TRO+DEX+DHB *Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus*
 Dehydrobenzperidol
PONV *Postoperative Nausea and Vomiting*

Zusätzlich wurden sie zu ihrem Nikotin- und Alkoholkonsum befragt, wobei ein Patient mit bis zu 0.4 l Wein oder einem Bier täglich in die Gruppe der Nicht-Konsumenten miteinfluss.

Tabelle 3: Nikotin- bzw. Alkoholkonsum der Patienten (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|------------|
| Raucher | 8 (27.3) | 4 (13.8) | 6 (19.4) | 8 (25.0) | 12 (41.4) | 36 (25.2) |
| Nichtraucher | 16 (72.7) | 25 (86.2) | 25 (80.6) | 24 (75.0) | 17 (58.6) | 107 (74.8) |
| Alkoholkonsum | 1 (4.5) | 3 (10.3) | 5 (16.1) | 9 (28.1) | 5 (17.2) | 23 (16.1) |
| Alkoholabstinenz | 21 (95.5) | 26 (89.7) | 26 (83.9) | 23 (71.9) | 24 (82.8) | 120 (83.9) |

TRO+DHB *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol*
TRO+DEX *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason*
TRO+DEX+DHB *Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus*
 Dehydrobenzperidol

33.6% der Studienteilnehmer wurden der ASA-Gruppe 1 zugeordnet, 61.5% der Gruppe 2 und 4.9% der Gruppe 3.

5.3 Daten der Anästhesie und Operation

Die Art der Operation war in den fünf Untersuchungsgruppen wie folgt verteilt:

Tabelle 4: Art der Operation (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|------------|
| Nierenbereich | 3 (13.6) | 1 (3.4) | 2 (6.5) | 3 (9.4) | 2 (6.9) | 11 (7.7) |
| Unterbauch | 16 (72.7) | 22 (75.9) | 22 (71.0) | 21 (65.6) | 19 (65.5) | 100 (69.9) |
| Laparoskopie | 3 (13.6) | 6 (20.7) | 7 (22.6) | 8 (25.0) | 8 (27.6) | 32 (22.4) |

TRO+DHB

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol

TRO+DEX

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason

TRO+DEX+DHB

Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol

Eine Prämedikation erhielten 142 der 143 Patienten, 142 Studienpatienten erhielten Midazolam, ein Patient erhielt Clonidin.

Alle Patienten erhielten eine Einleitungs- und Anästhesiemedikation mit den für eine balancierte Anästhesie üblichen Medikamenten. Die Narkose wurde eingeleitet mit folgenden Medikamenten: Midazolam, Etomidat, Sufentanil, Succinylcholin, Rocuronium oder Cisatracurium.

141 Studienpatienten bekamen eine balancierte Anästhesie, 2 Patienten erhielten eine Kombination aus Regional- und balancierter Anästhesie. 141 wurden oral intubiert, 2 Patienten erhielten einen nasalen Tubus.

Der Blutdruck der Studienpatienten während der Narkoseeinleitung lag durchschnittlich bei einem Median von 125 mmHg systolisch (zwischen 90 und 170 mmHg), diastolisch bei einem Median von 70 mmHg (zwischen 45 und 100 mmHg), die Herzfrequenz im

Bereich bei einem Median von 70/Minute (zwischen 45/Minute und 100/Minute), die Gruppen unterschieden sich in diesen Punkten nicht signifikant voneinander.

Die Anästhesiedauer lag durchschnittlich bei einem Median von 215 Minuten (zwischen 80 und 450 Minuten), die Operationsdauer bei einem Median von 150 Minuten (zwischen 25 und 370 Minuten). Es lagen keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich zwischen den Gruppen vor.

5.4 Postoperative Daten

Nach dem Ende der Anästhesie wurden alle Patienten in den Aufwachraum verlegt. Die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum betrug durchschnittlich 160 Minuten (zwischen 35 und 415 Minuten) und war in den Untersuchungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Magensonde wurde bei 142 Patienten nach Anästhesieende entfernt, ein Patient hatte präoperativ keine Magensonde bekommen.

Das Auftreten von Übelkeit und/oder Würgen im Aufwachraum wurde vom Pflegepersonal auf dem Aufwachraumprotokoll dokumentiert. Signifikante Unterschiede gab es zwischen Placebo gegenüber der TRO-Gruppe (Fisher`s Exact Test $p=0.026$) und Placebo und der TRO+DHB-Gruppe ($p=0.0478$), wie Tabelle 5 zeigt.

Tabelle 5: Übelkeit/ Würgen im Aufwachraum (n / %)

| Pat. n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+DHB | Total |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|------------|
| Ü/W | 7 (31.8) | 2 (6.9) a | 3 (9.7) a | 5 (15.6) | 3 (10.3) | 20 (14.0) |
| Kein Ü/W | 15 (68.2) | 27 (93.1) | 28 (90.3) | 27 (84.4) | 26 (89.7) | 123 (86.0) |

TRO+DHB

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol

TRO+DEX

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason

TRO+DEX+DHB

Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol

Ü

Übelkeit

W

Würgen

a: $p < 0,05$ versus Placebo

Das Erbrechen wurde auf die gleiche Weise dokumentiert, die Zahlen zeigt die folgende Tabelle. Hier trat kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auf, ebenso wie in der Anzahl der Emeseepisoden im Aufwachraum.

Tabelle 6: Erbrechen im Aufwachraum (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+DHB | Total |
|-----------------|-----------|----------|-----------|-----------|-------------|------------|
| Erbrechen | 3 (13.6) | - | 1 (3.2) | 2 (6.3) | 3 (10.3) | 9 (6.3) |
| Kein Erbr. | 19 (86.4) | 29 (100) | 30 (96.8) | 30 (93.8) | 26 (89.7) | 134 (93.7) |

TRO+DHB

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol

TRO+DEX

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason

TRO+DEX+DHB

Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol

Bei Auftreten von Übelkeit und/oder Würgen bzw. Erbrechen war für den Aufwachraum eine einmalige Rescue-Therapie mit 2mg Tropisetron i.v. vorgeschrieben, jede weitere Rescue-Medikation konnte beliebig gewählt werden. Patienten, die ein- oder mehrmalig eine Rescue-Therapie erhielten, ebenso welche Rescue-Medikation gegeben wurde, geht aus folgender Tabelle hervor. Hier unterschieden sich sowohl die TRO+DHB (Fisher`s Exact Test $p=0.0478$)- als auch die Dreier-Gruppe ($p=0.0015$) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant. Ein signifikanter Unterschied trat ebenso zwischen der TRO+DEX- und der Dreier-Kombination auf ($p=0.0338$).

Tabelle 7: Rescuetherapie im Aufwachraum (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+DHB | Total |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|------------|
| Rescuetherapie | 7 (31.8) | 3 (10.3) | 3 (9.7) a | 5 (15.6) | - a/c | 18 (12.6) |
| Keine Resc.th. | 15 (68.2) | 26 (89.7) | 28 (90.3) | 27 (84.4) | 29 (100) | 125 (87.4) |

TRO+DHB

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol

TRO+DEX

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason

TRO+DEX+DHB

Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol

a: $p < 0,05$ versus Placebo

c: $p < 0,05$ versus TRO+DEX

In der Anzahl der erhaltenen Rescue-Medikation im Aufwachraum unterschieden sich die Untersuchungsgruppen nicht signifikant voneinander.

Nach der Verlegung auf die periphere Station wurden die Patienten mindestens 24 Stunden nach Narkoseende bezüglich Übelkeit und/oder Würgen bzw. Erbrechen in diesem 24-Stunden-Intervall befragt. Signifikante Unterschiede wiesen im Hinblick auf Übelkeit/Würgen die Vergleiche zwischen Placebo gegen die TRO+DHB (Fisher`s Exact Test $p=0.0437$) als auch gegen die TRO+DEX-Gruppe ($p=0.0417$) auf.

Tabelle 8: Übelkeit/ Würgen auf der peripheren Station (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|-----------------|-----------|----------|------------|------------|-----------------|------------|
| Ü/W | 8 (36.4) | 9 (31.0) | 4 (12.9) a | 4 (12.5) a | 4 (13.8) | 29 (20.3) |
| Kein Ü/W | 14 (63.6) | 20 (69) | 27 (87.1) | 28 (87.5) | 25 (86.2) | 114 (79.7) |

TRO+DHB *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol*
TRO+DEX *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason*
TRO+DEX+DHB *Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus*
 Dehydrobenzperidol
 Ü *Übelkeit*
 W *Würgen*

a: $p < 0,05$ versus Placebo

Bezüglich des Erbrechens auf der peripheren Station traten signifikante Unterschiede im Vergleich Placebo gegen TRO+DEX auf (Fisher`s Exact Test $p=0.0411$).

Tabelle 9: Erbrechen auf der peripheren Station (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX DHB | Total |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------|------------|
| Erbrechen | 6 (27.3) | 7 (24.1) | 4 (12.9) | 2 (6.3) a | 2 (6.9) | 21 (14.7) |
| Kein Ebr. | 16 (72.7) | 22 (75.9) | 27 (87.1) | 30 (93.8) | 27 (93.1) | 122 (85.3) |

TRO+DHB *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol*
TRO+DEX *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason*
TRO+DEX+DHB *Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus*
 Dehydrobenzperidol

a: $p < 0,05$ versus Placebo

Eine Rescue-Therapie auf Station erhielten 12.6% der Patienten, verabreicht wurde Metoclopramid. Signifikante Unterschiede ergaben sich im Vergleich Placebo gegen TRO+DHB (Fisher`s Exact Test $p=0.0455$) und Placebo gegen die Dreier-Kombination ($p=0.0202$). In der Anzahl der erhaltenen Rescue-Medikation unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander.

Tabelle 10: Rescuetherapie auf der peripheren Station (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|------------|
| Rescuether. | 6 (27.3) | 6 (20.7) | 2 (6.5) a | 3 (9.4) | 1 (3.4) a | 18 (12.6) |
| Keine Resc. | 16 (72.7) | 23 (79.3) | 29 (93.5) | 29 (90.6) | 28 (96.6) | 125 (87.4) |

TRO+DHB

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol

TRO+DEX

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason

TRO+DEX+DHB

Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol

a: $p < 0,05$ versus Placebo

Die Patienten wurden danach befragt, ob sie Medikamente gegen Übelkeit oder Erbrechen erhalten hätten. Auch hier überwog ein dementsprechender Eintrag in die Krankenakte ein Nein des Patienten, so dass sichergestellt werden konnte, wirklich alle verabreichten Medikamente erfasst zu haben.

Signifikante Unterschiede waren hier zu finden im Vergleich Placebo gegen TRO+DHB (Fisher`s Exact Test $p=0.0455$) und Placebo gegen die Dreier-Kombination ($p=0.0202$) wie Tabelle 11 zeigt.

Tabelle 11: Medikamente gegen Übelkeit/Erbrechen (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|------------|
| Medik. | 6 (27.3) | 6 (20.7) | 2 (6.5) a | 3 (9.4) | 1 (3.4) a | 18 (12.6) |
| Keine Med. | 16 (72.7) | 23 (79.3) | 29 (93.5) | 29 (90.6) | 28 (96.6) | 125 (87.4) |

TRO+DHB

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol

TRO+DEX

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason

TRO+DEX+DHB

Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol

a: $p < 0,05$ versus Placebo

War die vorangegangene Frage bejaht worden, wurde zusätzlich erfragt, ob diese Medikamente Abhilfe geschaffen hätten. Hier waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden.

Alle Studienteilnehmer bejahten die Frage nach ihrer Zufriedenheit mit der Anästhesie und wünschten sich für ihre nächste Operation wieder die gleiche Anästhesieart.

Die Beeinträchtigung durch PONV anhand der visuell-analogen Skala wurde von den betroffenen Patienten im Bereich zwischen 12 und 100 angegeben. Ein signifikanter Unterschied wurde nur zwischen der Tropisetron- und der TRO+DEX-Gruppe (Kruskal-Wallis Test $p=0.0481$) wie auch zwischen der TRO+DHB- und der TRO+DEX-Gruppe (Kruskal-Wallis Test $p=0.0429$) gefunden.

Bei 40 Studienpatienten wurde eine Anästhesieverlaufsbeobachtung registriert, insgesamt wurden 59 Anästhesieverlaufsbeobachtungen dokumentiert.

Tabelle 12: Patienten mit Anästhesieverlaufsbeobachtungen (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|-----------------|----------|-----------|-----------|------------------|-----------------|-----------|
| AVB | 3 (13.6) | 8 (27.6) | 8 (25.8) | 12 (37.5) b/d | 9 (31) | 40 (28) |
| Alle dok. AVB | 3 (13.6) | 12 (41.4) | 15 (48.4) | 17 (53.1) | 12 (41.4) | 59 (41.3) |

TRO+DHB

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol

TRO+DEX

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason

TRO+DEX+DHB

Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol

AVB

Patienten mit Anästhesieverlaufsbeobachtung

Alle dok. AVB

Alle dokumentierten Anästhesieverlaufsbeobachtungen

b: $p < 0,05$ versus Tropisetron

d: $p < 0,05$ versus TRO+DHB

5.5 Postoperative Übelkeit und Erbrechen

26.6% der Studienpatienten litten innerhalb des beobachteten Zeitraums seit Ende der Anästhesie, im Aufwachraum bis einschließlich der 24 Stunden nach Anästhesieende unter Übelkeit und/oder Würgen. Tabelle 13 zeigt das Auftreten von Übelkeit bzw. Würgen zusammenfassend für den gesamten Beobachtungszeitraum, hier traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf.

Tabelle 13: Übelkeit/ Würgen im gesamten Beobachtungszeitraum (n / %)

| Pat. n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+DHB | Total |
|------------|-----------|---------|-----------|---------|-------------|------------|
| Ü/W | 10 (45.5) | 9 (31) | 5 (16.1) | 8 (25) | 6 (20.7) | 38 (26.6) |
| Kein Ü/W | 12 (54.4) | 20 (69) | 26 (83.9) | 24 (75) | 23 (79.3) | 105 (73.4) |

TRO+DHB *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol*
TRO+DEX *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason*
TRO+DEX+DHB *Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus*
 Dehydrobenzperidol
 Ü *Übelkeit*
 W *Würgen*

27 der insgesamt ausgewerteten 143 Patienten hatten mindestens eine Phase des Erbrechens im gesamten beobachteten Zeitraum. Auch hier unterschieden sich die Untersuchungsgruppen nicht signifikant voneinander:

Tabelle 14: Erbrechen im gesamten Beobachtungszeitraum (n / %)

| Pat. n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|------------|
| Erbrechen | 7 (31.8) | 7 (24.1) | 5 (16.1) | 4 (12.5) | 4 (13.8) | 27 (18.9) |
| Kein Erbr. | 15 (68.2) | 22 (75.9) | 26 (83.9) | 28 (87.5) | 25 (86.2) | 116 (81.1) |

TRO+DHB *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol*
TRO+DEX *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason*
TRO+DEX+DHB *Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus*
 Dehydrobenzperidol

Die Anzahl der generell verabreichten Rescue-Therapien zeigt Tabelle 16. Signifikante Unterschiede waren hier zwischen der Placebo und der TRO+DHB-Gruppe (Kruskal-Wallis-Test $p=0.0165$), zwischen der Placebo und der Dreier-Kombination (Kruskal-Wallis-Test $p=0.0009$), zwischen der Tropisetron-Gruppe und der Dreier-Kombination (Kruskal-Wallis-Test $p=0.0229$) zu finden als auch zwischen der TRO+DEX- und der Dreier-Kombination (Kruskal-Wallis-Test $p=0.0347$).

Tabelle 16: Anzahl der Rescuetherapien (RT) im gesamten Beobachtungszeitraum (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX DHB | Total |
|-----------------|-----------|-----------|-------------|-----------|--------------------|------------|
| 0 RT | 13 (59.1) | 22 (75.9) | 27 (87.1) a | 25 (78.1) | 28 (96.6) a/b/c | 115 (80.4) |
| 1-2 RT | 7 (31.8) | 6 (20.7) | 4 (12.9) | 7 (21.9) | 1 (3.4) | 25 (17.5) |
| 3-4 RT | 2 (9.1) | 1 (3.4) | - | - | - | 3 (2.1) |

TRO+DHB

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol

TRO+DEX

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason

TRO+DEX+DHB

Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol

RT

Anzahl der erhaltenen Rescuetherapien

a: $p < 0,05$ versus Placebo

b: $p < 0,05$ versus Tropisetron

c: $p < 0,05$ versus TRO+DEX

Als ein PONV-Ereignis wurde gesehen, wenn innerhalb der ersten 24 Stunden nach Anästhesieende entweder Übelkeit bzw. Würgen oder Erbrechen mindestens einmal bei den Patienten auftrat. Bei 28% der ausgewerteten Studienpatienten kam ein solches PONV-Ereignis in dem beobachteten Zeitraum vor. Hier traten keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 17: PONV (n / %)

| Patienten n (%) | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|--------------------|-----------|----------|-----------|---------|-----------------|----------|
| PONV | 10 (45.5) | 9 (31.0) | 7 (22.6) | 8 (25) | 6 (20.7) | 40 (28) |
| Kein PONV | 12 (54.5) | 20 (69) | 24 (77.4) | 24 (75) | 23 (79.3) | 103 (72) |

TRO+DHB

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol

TRO+DEX

Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason

TRO+DEX+DHB

Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus Dehydrobenzperidol

PONV

Postoperative Nausea and Vomiting

Betrachtet man das Auftreten von PONV getrennt nach Geschlechtern, ergeben sich bei den Männern keine Unterschiede. Dagegen ergeben sich bei den Frauen signifikante Unterschiede sowohl zwischen der Placebo und der TRO+DHB-Gruppe (Fisher`s Exact Test $p=0.0495$), der Placebo- und der TRO+DEX-Gruppe ($p=0.0430$) als auch der Placebo-Gruppe und der Dreier-Kombination ($p=0.0163$).

Tabelle 18: PONV getrennt nach Geschlechtern (n / %)

| | Placebo | TRO | TRO+DHB | TRO+DEX | TRO+DEX+ DHB | Total |
|----------------------|-----------|-----------|------------|------------|-----------------|-----------|
| Männliche Pat. n (%) | | | | | | |
| PONV | 5 (31.3) | 5 (22.7) | 3 (16.7) | 5 (23.8) | 5 (23.8) | 23 (23.5) |
| Kein PONV | 11 (68.8) | 17 (77.3) | 15 (83.3) | 16 (76.2) | 16 (76.2) | 75 (76.5) |
| Weibliche Pat. n (%) | | | | | | |
| PONV | 5 (83.3) | 4 (57.1) | 4 (30.8) a | 3 (27.3) a | 1 (12.5) a | 17 (37.8) |
| Kein PONV | 1 (16.7) | 3 (42.9) | 9 (69.2) | 8 (72.7) | 7 (87.5) | 28 (62.2) |

TRO+DHB *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dehydrobenzperidol*
TRO+DEX *Zweier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason*
TRO+DEX+DHB *Dreier-Kombination Tropisetron plus Dexamethason plus*
 Dehydrobenzperidol
PONV *Postoperative Nausea and Vomiting*

a: $p < 0,05$ versus Placebo

Weiterhin wurde das Verhalten der Patienten im Bezug auf PONV untersucht, die nach dem Mega-Score die Indikation für eine Prophylaxe erfüllt hätten. Von 16 Patienten, die über PONV bei früheren Operationen berichteten, litten nun 9 Patienten (36%) nach dieser Narkose unter PONV, dabei unterschieden sich die Studiengruppen nicht signifikant voneinander.

Auch bei den 25 Patienten mit bekannter Kinetose in der Anamnese unterschieden sich die fünf Studiengruppen im PONV-Verhalten nicht signifikant voneinander. Nur 8 dieser Patienten litten unter einem PONV-Ereignis.

Die Gruppe der Männer, deren Anästhesie über 3 Stunden bzw. Frauen, deren Anästhesie länger als 2 Stunden gedauert hatte, hatte signifikante Unterschiede bezüglich des PONV-Verhaltens zwischen der Placebo und der Dreier-Kombination (Fisher`s Exact Test $p=0.0293$). Dieser Aspekt alleine würde jedoch im Mega-Score keine PONV-Prophylaxe veranlassen.

Von den Studienteilnehmern hatten 142 Patienten Narkosegas erhalten, wovon 28.2% an PONV litten. Hier ließ sich kein signifikanter Unterschied im PONV-Verhalten feststellen, die Zahlen entsprechen also in etwa Tabelle 18.

Da Operationen mit abdominellem Zugang ein Einschlusskriterium dieser Studie darstellte, hatten alle Patienten mindestens einen Risikofaktor nach dem Mega-Score. Es gab in den PONV-Inzidenzen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

107 Patienten, die an der Studie teilnahmen, waren Nichtraucher, wovon 33 (30.8%) unter PONV litten. Die Gruppe der Nichtraucher unterschied sich nicht signifikant in ihrem Verhalten bezüglich PONV.

Noch einmal getrennt wurden die Patienten nach den Kriterien des Mega-Scores betrachtet, mit Ausnahme derer, die schon anamnestisch über ein PONV-Ereignis berichtet hatten. Von den 81 Patienten, für die nach dem Mega-Score eine Prophylaxe sinnvoll wäre, erlitten 25 (30.9%) ein PONV-Ereignis. Jedoch auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede.

Abschließend wurden die Patienten, die insgesamt nach dem Mega-Score unabhängig der Teilnahme an der Studie eine PONV-Prophylaxe erhalten hätten, ausgewertet. Demnach hätten 106 Patienten eine Prophylaxe erhalten, wovon 34 (32.1%) unter PONV litten. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

6. Diskussion

Schon lange Zeit wird der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens in der Anästhesie ein hoher Stellenwert beigemessen und nach einer geeigneten Prophylaxe gesucht. Es existieren eine Vielzahl von Publikationen, die sich mit der Ursache, dem Auftreten, der Therapie bzw. Prophylaxe von PONV beschäftigen. Jedoch ist eine zufriedenstellende Lösung, insbesondere für PONV-Risikopatienten noch nicht gefunden. Die Publikationen beschäftigten sich bis jetzt mit dem Vergleich der Wirksamkeit einzelner Antiemetika untereinander sowie der Kombination zweier Antiemetika im Vergleich gegenüber einem einzelnen Medikament.

Ziel der vorliegenden Studie war es, unter den drei verschiedenen Antiemetika in unterschiedlichen Zweier-Kombinationen, der Dreier-Kombination bzw. Tropisetron als Einzeldosis die effektivste antiemetische Prophylaxe zu finden. Dabei wurde davon ausgegangen, bei allen vier Untersuchungsgruppen mit Wirkstoff ein besseres Ergebnis als in der Placebo-Gruppe hinsichtlich der PONV-Inzidenz zu erzielen, so daß die Placebo-Gruppe die Funktion der Kontroll-Gruppe übernahm. Besonders interessierte die Frage, ob die Kombination der drei Medikamente der Monotherapie bzw. der Kombination aus zwei Wirkstoffen überlegen ist.

Die Einführung der 5-HT₃-Antagonisten für die PONV-Prophylaxe als auch für die Therapie zeigte eine neue Perspektive. *Scholz* et al. konnten in einer Multizenterstudie mit über 800 Patienten die Überlegenheit von Tropisetron und Ondansetron gegenüber Placebo in der Prophylaxe von PONV bei Risikopatienten aufzeigen (*Scholz* et al. 1998).

Die antiemetische prophylaktische Wirkung von Dolasetron konnte von *Graczyk* et al. in einer Studie an über 600 gynäkologischen Patientinnen nachgewiesen werden (*Graczyk* et al. 1997). Die Patientinnen wiesen eine um die Hälfte niedrigere Inzidenz des postoperativen Erbrechens im Vergleich zur Placebogruppe auf.

Fujii et al. konnten in einer Studie mit 135 Patienten bei Brust-Operationen eine effektivere Prophylaxe durch die Kombination eines Serotoninantagonisten mit Dexamethason als durch die einzelnen Substanzen aufweisen (*Fujii* et al. 1998b). Auch

für die Kombination eines Serotoninantagonisten mit Droperidol konnten *Fujii et al.* bei Kindern eine antiemetische Wirkung zeigen (*Fujii et al.* 1998d).

White und *Watcha* sprachen sich in einem Editorial für die Prophylaxe mit einer Dreier-Kombination aus Serotoninantagonisten, Droperidol und Dexamethason aus (*White u. Watcha* 1999).

Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten erfüllten mit der Art ihrer Operation mindestens zwei Kriterien des Mega-Scores - abdominelle OP und Art der Narkose - und waren somit mindestens zu den leichten Risikopatienten für PONV zu rechnen.

Die fünf Untersuchungsgruppen zeigten keine Unterschiede in der Dauer der Anästhesie oder Operation noch des Aufenthaltes im Aufwachraum. Auch in Alter, Größe und Gewicht waren sie vergleichbar.

Beobachtet wurde das PONV-Verhalten der Patienten während drei Zeiträumen, dem Aufenthalt im Aufwachraum nach dem Ende der Anästhesie, der Zeit nach der Verlegung aus dem Aufwachraum auf die periphere Station sowie insgesamt die ersten 24 Stunden nach Anästhesieende.

6.1 TRO+DEX-Kombination gegenüber der Einzelgabe von Tropisetron und TRO+DEX-Kombination gegenüber der TRO+DHB-Kombination

Für die Zeit während des Aufwachraumes gab es zwischen diesen Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Auffallend in der vorliegenden Studie ist die höhere Inzidenz - wenn auch nicht signifikant - für Übelkeit und Erbrechen der TRO+DEX-Gruppe gegenüber der Einzelgabe von Tropisetron im Aufwachraum und der damit auch erhöhte Bedarf an Rescue-Medikation während dieser Zeit, was bis jetzt veröffentlichten Studien widerspricht.

Sowohl in der Studie von *Lopez-Olaondo et al.*, *Elhakim et al.* als auch in der Untersuchung von *Thomas* und *Jones* konnte im Zeitraum der ersten zwei bis drei, bei

Elhakim et al. innerhalb der ersten sechs Stunden nach Anästhesieende eine geringere Häufigkeit von PONV bei Gabe der Kombination als für die Einzelgabe eines Serotonin-Antagonisten gefunden werden. Alle diese Studien wurden mit dem Serotoninantagonisten Ondansetron durchgeführt (*Elhakim* et al. 2002; *Lopez-Olaondo* et al. 1996; *Thomas* u. *Jones* 2001).

In der doppelblinden randomisierten Untersuchung von *Thomas* et al. an 177 Frauen zwischen 19 und 53 Jahren in Allgemeinanästhesie, die sich einer ambulanten gynäkologischen Operation unterzogen, zeigten 22% der Patientinnen der Ondansetron-Gruppe innerhalb der ersten 3 Stunden nach Anästhesieende Übelkeit, wogegen nur 8.6% der Kombinationsgruppe aus Ondansetron mit Dexamethason. Lediglich eine Patientin der Kombinationsgruppe erbrach in diesem Zeitraum, keine der Ondansetron-Gruppe. In dieser Studie existiert keine Placebo-Gruppe.

Die höheren Zahlen im Bezug auf Übelkeit in der Gruppe des alleinigen Serotoninantagonisten ist durch die ausschließliche Teilnahme von Frauen in der Studie von *Thomas* et al. zu erklären, die bekanntlich ein 2-3 fach höheres PONV-Risiko gegenüber Männern aufweisen, so daß die Inzidenz der vorliegenden Untersuchung auch in der Tropisetron-Gruppe durch den größeren Anteil an Männern gesenkt wird.

Zudem unterzogen sich die Patientinnen in der Untersuchung von *Thomas* et al. ambulanten Operationen, deren Dauer mit ca. 30 Minuten deutlich kürzer war als in der vorliegenden Studie. Zusätzlich wurde die Narkose mit Propofol eingeleitet, was die Inzidenz für PONV ebenso wie eine kurze Anästhesie- bzw Operations-Dauer senkt. Dies alles erklärt trotz der ausschließlichen Teilnahme von Frauen das deutlich niedrigere Auftreten von PONV in der Untersuchung von *Thomas* et al..

Ebenso stellt die Art der Operation einen Risikofaktor für PONV dar. So wurden die Patientinnen bei *Thomas* et al. entsprechend der kürzeren OP-Zeit kleineren Eingriffen unterzogen wie z. B. einer laparoskopischen Sterilisation. Bedenkt man die bis über 400 Minuten dauernden Operationen der vorliegenden Untersuchung und die damit zusammenhängende Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen bei Manipulation im Unterbauch, zeigt auch dies wieder auf ein höheres Risikopotential der Teilnehmer an dieser Studie hin.

Die höheren Inzidenzen der TRO+DEX-Gruppe gegenüber der Einzelgabe in dieser Studie bleiben jedoch weiter fraglich. Eine mögliche Erklärung kann in den geringen Fallzahlen dieser Studie liegen.

Der zweite Beobachtungszeitraum war die Zeit auf der peripheren Station. Dies war der Zeitraum, der mit der Verlegung vom Aufwachraum auf die periphere Station begann und 24 Stunden nach Anästhesieende schloss. Erfasst wurde diese Zeit sowohl durch die Befragung der Patienten als auch durch die Durchsicht der Krankenakte bezüglich etwaiger PONV-Ereignisse.

Hier zeigten die Zweier-Kombinationen bessere Ergebnisse als die Einzeltherapie der vorliegenden Untersuchung, wenn dieser Unterschied auch nicht signifikant war. Dieses Resultat bestätigt das Ergebnis aus bekannten Untersuchungen wie z. B. der Arbeit von *Fujii et al.* (*Fujii et al. 1998b*).

Auffallend sind die im Vergleich zur Studie von *Fujii et al.* höheren Zahlen der vorliegenden Arbeit sowohl in der Kombination als aber auch bei der Einzelmedikation. So litten nur 2 % der Studienteilnehmer bei *Fujii et al.*, die eine Kombination aus dem Serotoninantagonisten Granisetron und Dexamethason erhalten hatten, an Übelkeit, keiner an Erbrechen. Auch die Vergleichsgruppe, die nur Granisetron erhielt, zeigte nur in 9% Übelkeit, 4% Erbrechen. Eine Rescue-Medikation benötigte keine der beiden Gruppen. Jedoch zeigt auch schon die Placebo-Gruppe niedrigere Inzidenzen für Übelkeit mit 22% im Gegensatz zur vorliegenden Studie mit 36.4% und bezüglich des Erbrechens von 20% im Gegensatz zu 27.3% in dieser Studie.

Ein signifikanter Unterschied war in der Befragung der Patienten im Bezug auf den Schweregrad des von ihnen erlebten PONV während des gesamten 24-Stunden-Beobachtungszeitraumes festzustellen. Die Patienten der TRO+DEX-Gruppe gaben eine signifikant geringere Beeinträchtigung durch Übelkeit/ Erbrechen in ihren ersten 24 postoperativen Stunden an als die Patienten der Tropisetron-Gruppe. Ebenso war die TRO+DEX-Gruppe der TRO+DHB-Gruppe in Hinsicht auf die PONV-Skala signifikant überlegen.

Fujii et al. untersuchten in einer Doppelblind-Studie während eines 24-Stunden-Intervalls 150 Frauen im Alter zwischen 45 und 65 Jahren, die sich einer Brust-Operation in Allgemeinanästhesie unterzogen. Die niedrigen Zahlen in der Untersuchung von *Fujii* et al. erstaunen. Bedenkt man, daß an dieser Untersuchung ausschließlich Frauen teilnahmen, wäre eher mit einer höheren PONV-Wahrscheinlichkeit als in der vorliegenden Untersuchung zu rechnen, da hier eine Mehrheit der Untersuchten Männer waren, die bekannterweise eine um 2-3-fach niedrigere PONV-Inzidenz aufweisen.

Jedoch schlossen *Fuji* et al. in ihrer Studie die Teilnahme von Patientinnen mit PONV oder Kinetose in der Anamnese aus im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung. Da Patienten mit einer solchen Vorgeschichte zu Hoch-Risiko-Patienten gehören, senkt ein solcher Ausschluss deutlich die Auftretens-Wahrscheinlichkeit von PONV.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist die unterschiedliche Erhebung etwaiger PONV-Ereignisse durch die Patienten-Befragung. Im Gegensatz zur Untersuchung von *Fujii* et al. wurde bei der vorliegenden Arbeit zusätzlich zur Befragung der Patienten die jeweilige Krankenakte im Hinblick auf aufgetretene PONV-Ereignisse oder gegebene Rescue-Medikation durchgesehen. Dies hatte den Vorteil, daß auch Vorkommnisse, an die sich der Patient nicht mehr erinnern konnte, erhoben wurden. Auch dies könnte mit ein Grund für die geringeren Zahlen in der Arbeit von *Fujii* et al. sein, da eventuelle Emesisepisoden, die der Patient zwar erlebte, jedoch nicht erinnerte, nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnten.

Betrachtet man den gesamten Beobachtungszeitraum der 24 Stunden nach Anästhesieende, fällt im Vergleich zu der Studie von *Janknegt* et al. für diese Zeit eine insgesamt niedrigere Inzidenz sowohl für Übelkeit als auch Erbrechen für die Kombinations- als auch für die Einzelgruppe als bei der vorliegenden Studie auf (*Janknegt* et al. 1999). *Janknegt* et al. beschreiben für ihre Kombinations-Gruppe aus Granisetron mit Dexamethason eine Inzidenz für Übelkeit mit 34%, für Erbrechen mit 19%. Dem steht die Häufigkeit von 25% für Übelkeit bzw. 12.5% für Erbrechen in der hiesigen Studie gegenüber.

Auch die Einzelgruppe - bei *Janknegt* et al. der Serotoninantagonist Granisetron - erzielt in der vorliegenden Untersuchung niedrigere Zahlen mit 31.5% für Übelkeit und 24.1%

für Erbrechen als bei *Janknegt et al.* mit 48.5% für Übelkeit und 25% für Erbrechen. Insgesamt jedoch entsprechen sich die Tendenzen.

Zu erklären sind die unterschiedlichen Auftretenshäufigkeiten von PONV zum einen in der niedrigeren Dosis von Dexamethason, die *Janknegt et al.* nur mit 5mg verwendeten. Die Studie von *Elhakim et al.* belegte die minimale effektive Dosis für die PONV-Prophylaxe mit 8mg, die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde (*Elhakim et al.* 2002). Weiterhin waren in der Studie von *Janknegt et al.* deutlich mehr Frauen als Männer (339:58) eingeschlossen, was die erhöhte PONV-Inzidenz erklärt. Weiterhin unterzogen sich die Patienten in der Studie von *Janknegt et al.* sowohl Eingriffen in der Gynäkologie, Thorax-und Abdominalchirurgie als auch im HNO-Bereich. Gerade HNO-Eingriffe sind u.a. aufgrund der Nähe zum Vestibularapparat als Eingriffe mit hohem PONV-Risiko bekannt.

Betrachtet man nun PONV nicht nur von der medizinischen Seite mit all ihren Komplikationen, die PONV mit sich bringen kann oder aus ökonomischer Sicht, sondern unter dem Aspekt der Patientenzufriedenheit, die mit sinkenden ernsten Nebenwirkungen Dinge wie PONV oder z.B. eine adäquate postoperative Schmerztherapie immer mehr in den Vordergrund treten lassen, ist die Patientenzufriedenheit ein wichtiger Gesichtspunkt.

In einer Studie in den USA wurden Patienten gebeten, anzugeben, wie sie 100 Dollar, die ihnen für die Vermeidung von für sie subjektiv unangenehmen Nebenwirkungen der Anästhesie zur Verfügung stehen würden, aufteilen würden (*Macario et al.* 1999). Es wurden ihnen neun mögliche Nebenwirkungen kurz erläutert, darunter aktive Erinnerung an die Operation, Schmerzen als auch Halsschmerzen sowie Übelkeit oder Erbrechen. Mit über 18 Dollar gegen Erbrechen waren hier die "Ausgaben" der Patienten am höchsten. Knapp 12 Dollar würde gegen Übelkeit investiert. Im Vergleich dazu kamen die Ausgaben gegen Schmerzen mit 17 Dollar erst an dritter Stelle. Eine ähnliche Untersuchung führten *Eberhart et al.* durch (*Eberhart et al.* 2002). Diese Studie zeigt noch einmal deutlich die Bedeutung einer wirkungsvollen antiemetischen Prophylaxe im Bezug auf die Patientenzufriedenheit.

Auffallend ist in der Kombination TRO+DEX, dass mit zunehmender Beobachtungszeit die Kombination aus diesen beiden Medikamenten als der Einzelgabe von Tropisetron durchgehend und teilweise der anderen Zweier- bzw. der Dreier-Kombination überlegen scheint. Dies kristallisiert sich vor allem bei getrennt erfasstem Erbrechen heraus. Zusammenhängen könnte dies mit der Eliminationshalbwertszeit von Dexamethason, die 3-5 Stunden und dessen Wirkdauer ca. 12-36 Stunden beträgt.

6.2 TRO+DHB-Kombination gegenüber der Einzelgabe von Tropisetron

In der vorliegenden Studie waren zwischen der TRO+DHB-Gruppe und der Einzelgabe von Tropisetron keine Signifikanzen im Bezug auf Übelkeit/Würgen oder Erbrechen in der Zeit des Aufwachraumes zu sehen.

Klinisch ist diese Zeitspanne sehr wichtig, da mit dem Auftreten von PONV oft ein verlängerter Aufenthalt im Aufwachraum und durch diesen eine Überlastung der eng bemessenen Patienten-Plätze dort, vermehrte Bindung einer Pflegekraft an diesen Patienten, zusätzliche Medikamente und benötigtes Material zusammenhängen. Dies alles verursacht erhöhte Kosten.

Als Ergebnis bei der vorliegenden Studie verwundert, daß für die ersten Stunden nach Anästhesieende die Inzidenz für Übelkeit und Erbrechen in der Kombinationsgruppe höher liegt als bei Einzelgabe von Tropisetron. Dies kann eventuell mit der niedrigen Fallzahl dieser Untersuchung erklärt werden. Das Resultat der vorliegenden Untersuchung widerspricht den Resultaten aus vorangegangenen Arbeiten.

Eine Studie von *Fujii et al.* zeigte an 150 Frauen mit Brust-OP in Allgemeinanästhesie im Alter von 42-62 Jahren für die ersten drei Stunden nach Anästhesieende ein geringeres Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in der Patientengruppe, die die Kombination aus Droperidol und dem Serotoninantagonisten Granisetron erhalten hatten als in der Gruppe mit Granisetron alleine (*Fujii et al. 1998c*).

Jedoch muss man auch im Bezug auf die trotz ausschließlicher Teilnahme von Frauen auffällig niedrigen Inzidenzen der Studie von *Fujii et al.* bedenken, daß hier alle

Patientinnen mit ein oder mehreren PONV-Ereignissen oder Kinetose in der Anamnese von der Studie ausgeschlossen wurden. Ebenso unterzogen sich diese Frauen einer Mamma-OP, die nicht dem Risiko hinsichtlich PONV wie eine abdominelle Operation verbunden ist. Auch die Dauer der Anästhesie war mit ca. 130 Minuten kürzer als in der vorliegenden Studie.

Es fehlen deutlich die Vergleichswerte mit ähnlichen Studien so z.B. von *Wu et al.* oder *McKenzie et al.*, da aus beiden Studien nicht eindeutig Ergebnisse für den Zeitraum des Aufwachraumes abgelesen werden können (*Wu et al. 2000; McKenzie et al. 1996*).

Mit der Verlegung aus dem Aufwachraum auf die Normalstation begann der zweite Beobachtungszeitraum und beinhaltete die restliche Zeit des 24 Stunden-Intervalls nach Narkoseende. Die Patienten wurden nach Ablauf der 24 Stunden nach dem Ende der Anästhesie befragt nach Übelkeit, Würgen, Erbrechen, Medikamenten etc. Konnten die Patienten sich nicht erinnern oder verneinten z.B. Medikamente gegen Übelkeit oder Erbrechen erhalten zu haben, war jedoch ein dementsprechender Eintrag in der Krankenakte durch das Pflegepersonal erfolgt, überwog dieser die Aussage des Patienten.

Hier zeigte die vorliegende Studie eindeutig bessere Ergebnisse für die Kombinationsgruppe als für die Einzelgabe, auch wenn es keine signifikanten Unterschiede gab. Dies wird auch durch die Studie von *Fujii et al.* für diesen Zeitraum bestätigt, auch wenn hier wieder wie schon weiter oben erwähnt die extrem niedrigen Inzidenzen erstaunen (*Fujii et al. 1998c*).

So beschreiben *Fujii et al.* für den Zeitraum 3-24 Stunden nach Anästhesieende eine Wahrscheinlichkeit für Übelkeit bei der Kombinationsgruppe mit 2%, für Erbrechen sogar 0%. Die Häufigkeiten in der Granisetrongruppe werden mit 4% für Übelkeit und 6% für Erbrechen angegeben. Schwierig ist, für diesen Zeitraum weitere Vergleiche zu ziehen, da in den meisten Studien auch dieser Zeitraum nicht getrennt erfasst wurde.

Bugedo et al. registrierten in ihrer Untersuchung an 242 Patienten, die sich einer abdominalen Operation in Allgemeinanästhesie unterzogen, einen Zeitraum der ersten 6 Stunden und konnten hier eine -wenn auch nicht signifikante- Senkung von Übelkeit und

Erbrechen durch die Kombination aus Droperidol und Ondansetron im Vergleich zur Einzelgabe von Ondansetron aufzeigen (*Bugedo et al. 1999*).

Für den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte die Studie von *Bugedo et al.* eine niedrigere PONV-Inzidenz der Kombinationsgruppe gegenüber Ondansetron, die bezüglich Übelkeit deutlich, jedoch nicht signifikant war. Für Erbrechen konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch *Wu et al.* in ihrer Arbeit an 160 Frauen, die sich einer ambulanten gynäkologischen Laparoskopie in Allgemeinanästhesie unterzogen (*Wu et al. 2000*).

Tendenziell gleiche Resultate zeigte unsere Studie, wenn auch mit deutlich geringeren Inzidenzen. Dies mag darin begründet sein, daß auch *Bugedo et al.* prozentual deutlich mehr Frauen in die Studie einschlossen und insgesamt über eine grössere Patientenzahl pro Gruppe verfügten.

Die Überlegenheit der Kombinationsprophylaxe gegenüber der Einzelgabe war schon in anderen Studien belegt worden. Der Grund, daß die vorliegende Studie dieses nicht bestätigen konnte, ist möglicherweise in den geringen Fallzahlen zu suchen. Während *Scholz et al.* über 800 Patienten in ihre Studie mit einschlossen, waren in dieser Studie pro Gruppe nur circa 30 Studienteilnehmer zu zählen (*Scholz et al. 1998*).

Die Kombination aus Tropisetron und DHB zeigt ihre Wirkung gegenüber den anderen Medikamentengruppen vor allem bezüglich der Übelkeit. Diese Kombination zeigte beim frühen Erbrechen im Aufwachraum als aber auch in der Inzidenz für Übelkeit auf Station, sowie insgesamt ein der anderen Zweier-Kombination und teilweise sogar der Dreier-Kombination überlegenes Ergebnis.

6.3 Dreier-Kombination gegenüber der Einzelgabe von Tropisetron

Für den Zeitraum des Aufwachraumes gab es zwischen diesen beiden Untersuchungsgruppen keine signifikanten Ergebnisse. Die Tendenz zeigte eine Überlegenheit hinsichtlich der wirksamen PONV-Prophylaxe für die Dreier-Kombination, insbesondere bei der Übelkeit bzw. dem Erbrechen auf der peripheren

Station als auch in der benötigten Rescue-Therapie im Aufwachraum und auf der peripheren Station.

Betrachtet man die benötigte Rescue-Medikation, die im gesamten Beobachtungszeitraum verabreicht wurde, schneidet die Dreier-Kombination mit Abstand am besten ab. Sie unterschied sich signifikant von der Einzelgabe. Auch in der benötigten Anzahl der Rescue-Medikamente war die Dreier-Kombination der Monoprophylaxe signifikant überlegen.

Bedenkt man, abgesehen von den unangenehmen Wirkungen für die Patienten, auch die erhöhten Kosten sowie die vermehrte Arbeit für das Pflegepersonal, sowohl im Aufwachraum als auch auf der Station, die durch PONV entstehen, kann man dies wohl nicht mehr als belanglose Nebenwirkung sehen.

Morris et al. zeigten in einer Untersuchung an 118 stationären gynäkologischen Patientinnen bezüglich der ökonomischen Aspekte von PONV, daß die Behandlung einer Patientin mit PONV deutliche Mehrkosten mit sich bringt (*Morris* et al. 1993). *Hirsch* fand in seiner Studie heraus, daß bis zu 16% der ambulant operierten Patienten nach dem Eingriff arbeitsunfähig zuhause bleiben müssen (*Hirsch* 1994). *Eriksson* et al. beschrieben in ihrer Studie, daß bis zu 30% der Patienten nach Desfluran-Anästhesie aufgrund von PONV stationär aufgenommen werden mussten (*Eriksson* et al.).

So wurde an einer Klinik in Ulm eine Studie durchgeführt, die die durch PONV verursachten Kosten und dazugehörigen Folgekosten zwischen zwei unterschiedlichen Narkose-Verfahren verglich. In einer Gruppe wurde die Narkose als TIVA mit Propofol, in der anderen Gruppe eine Desfluran-Narkose mit prophylaktischer Tropisetron-Gabe durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß die rein postoperativen Kosten nach der Narkose als TIVA mit Propofol niedriger ausfielen als nach der Narkose mit Desfluran. Dies ist damit zu erklären, daß Propofol gut antiemetisch wirkt und durch das Weglassen der Gase bei einer total intravenösen Anästhesie das PONV-Risiko deutlich minimiert wird. Jedoch beliefen sich die Kosten der Desfluran-Anästhesie insgesamt - prä-, peri- und postoperativer Zeitraum - aufgrund der hohen Kosten von Propofol niedriger trotz der nicht geringen Kosten für Tropisetron.

6.4 Dreier-Kombination gegenüber den Zweier-Kombinationen

Auch hier waren signifikante Unterschiede nur bezüglich der benötigten Rescue-Medikation sowohl im Aufwachraum als auch in der beobachteten Zeit zwischen der TRO+DEX und der Dreier-Kombination insgesamt zu beschreiben. Die zu Beginn vermutete Überlegenheit der Dreier-Kombination gegenüber den Zweier-Kombinationen bzw. der Einzelgabe bestätigten sich somit nur teilweise in signifikanten Unterschieden. Jedoch war eine Tendenz zu sehen, u.a. im PONV-Verhalten über den gesamten Zeitraum und bei den benötigten Rescuetherapien.

Betrachtet man die PONV-Inzidenzen getrennt nach den Geschlechtern, wurden die besten Ergebnisse von der TRO+DHB-Gruppe bei den Männern und der Dreier-Kombination bei den Frauen erzielt. Da Patientinnen mit einer deutlich höheren Sensibilität zu PONV neigen, ist die tendentielle Überlegenheit der Dreier- gegenüber den Zweier-Kombinationen als Resultat sehr wichtig. Dies könnte ein bedeutender Hinweis auf die überlegene Wirksamkeit der Dreier-Kombination sein.

Die Inzidenz für PONV dieser Studie betraf in der Placebo-Gruppe 45.5 %, was bei den Risikopatienten der vorliegenden Untersuchung im Rahmen den allgemein bekannten Inzidenz-Zahlen (20-50%) entspricht (*Scholz et al. 1999*). Zum anderen bestätigt es das für Frauen bekannte deutlich erhöhte Risiko, an PONV zu leiden, wie Studien von *Apfel et al.* und *Koivuranta et al.* ergaben (*Apfel et al. 1998a; Apfel et al. 1998b; Koivuranta et al. 1997*). Mit 83.3% Inzidenz der weiblichen Placebo-Gruppe gegenüber 31.3% der männlichen Vergleichs-Gruppe bestätigt sich das bekannte 2-3fach höhere Risiko.

Als Erklärung für die teilweise fehlenden Signifikanzen im Bezug auf Übelkeit/ Erbrechen dieser Arbeit liegt die Vermutung nahe, dass die Fallzahlen als nicht ausreichend anzusehen und die Studienteilnehmer wie oben erwähnt nicht ausschließlich Hochrisiko-Patienten sind. Mit zu geringen Fallzahlen sinken die Reduktionsraten.

6.5 Methodenkritik

Die von *Unkel* und *Peters* in ihrer Übersichtsarbeit zusammengefassten Parameter für PONV wurden in der vorliegenden Studie überwiegend beachtet (*Unkel* u. *Peters* 1998). Wenige Variablen wurden jedoch nicht mit einbezogen.

So wurden in der vorliegenden Studie Histamin-Antagonisten als Prämedikation zugelassen. *Unselde* und *Kähny* konnten in ihrer Studie einen deutlichen antiemetischen Effekt für Antihistaminika bei gynäkologischen Operationen aufzeigen, so daß bei den Patienten dieser Studie mit Antihistaminika in der Prämedikation fraglich bleibt, inwieweit diese Medikamentengruppe am antiemetischen Effekt beteiligt war (*Unselde* u. *Kähny* 1996). *Doenicke* et al. zeigten eine Reduktion der PONV-Inzidenz bei Prämedikation mit Antihistaminika (*Doenicke* et al. 1994). Da jedoch in der Anästhesie z.B. bei Patienten mit bekannter Allergie mit Antihistaminika als Prämedikation gearbeitet wird, spiegelt die Studie somit den alltäglichen Gebrauch dieser Stoffgruppe in der Prämedikation wieder.

Des Weiteren wurden weder Angst noch Stress der Patienten präoperativ erfasst. Angst bzw. psychischer Stress lösen im Körper des Patienten eine erhöhte Ausschüttung von Stresshormonen aus und führen durch diese erhöhte Konzentration an Katecholaminen sowohl zu einer verzögerten Entleerung des Magens, als auch zu einer vermehrten Sekretion (*Biedler* u. *Wilhelm* 1998). Katecholamine können zudem direkt die Chemorezeptorentriggerzone aktivieren und so Grund für eine erhöhte PONV- Inzidenz sein.

Auch ein erhöhtes Körpergewicht ist ein umstrittener Punkt in der Frage nach den Risikofaktoren für PONV. Mehrere Studien sehen einen positiven Zusammenhang zwischen Adipositas und PONV und begründen dies unter anderem mit der erhöhten Aufnahme von Anästhetika in das Fettgewebe, das die Wirkstoffe dann verlangsamt und so über einen längeren postoperativen Zeitraum ins Blut freisetzt (*Belville* et al. 1960). Außerdem leiden adipöse Patienten oft unter Begleiterkrankungen, die sie zu PONV prädestinieren wie z.B. das vermehrte Magenvolumen in Verbindung mit einer gesteigerten Magensaftsekretion oder die erhöhte Refluxneigung (*Bardenheuer* u. *Taut* 1997). In der vorliegenden Studie lag der maximale BMI bei 42.9.

Zu beachten ist außerdem die oft erschwerte Maskenbeatmung bei übergewichtigen Patienten mit daraus resultierender Luftinsufflation in den Magen. *Kranke et al.* dagegen fanden in einer Metaanalyse heraus, daß ein erhöhter Body Mass Index kein höheres Risiko für PONV darstellt (*Kranke et al. 2001*). In der vorliegenden Studie wurde ein erhöhter BMI nicht als Ausschlusskriterium beachtet.

Ein weiterer umstrittener Punkt in der Frage nach dem Zusammenhang mit PONV stellt der Menstruationszyklus dar. Während sowohl *Beattie et al.* als auch *Honkavaara et al.* einen Zusammenhang der unterschiedlichen Phasen des Menstruationszyklus mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für PONV aufzeigen konnten, wurde dies von *Goepfert et al.* widerlegt (*Beattie et al. 1991; Honkavaara et al. 1991; Goepfert et al. 1998*). In der vorliegenden Studie wurde der Menstruationszyklus der in die Studie eingeschlossenen Frauen nicht separat erfasst.

Weiterhin wurden postoperative Schmerzen der Patienten nicht gesondert festgehalten. *Parnass et al.* konnten keinen Zusammenhang zwischen Schmerzen und dadurch erhöhter Inzidenz für PONV feststellen, wogegen von *Quinn et al.* von einem Zusammenhang berichtet wurde (*Parnass et al. 1992; Quinn et al. 1994*). In der vorliegenden Studie blieb dieser Parameter unberücksichtigt.

7. Zusammenfassung

Postoperative Übelkeit und Erbrechen stellen trotz vieler verschiedener Medikamente immer noch ein Problem in der Anästhesie da. Ziel dieser Studie war es, zwischen der Einzelgabe und der Zweier- bzw. Dreier-Kombination der Medikamente Tropisetron, Dexamethason und Dehydrobenzperidol die wirksamste Verbindung bezüglich der Prophylaxe von PONV zu ermitteln.

Eine Kombination der Antiemetika brächte den Vorteil mit sich, daß zum einen die Wahrscheinlichkeit der Häufigkeit von Nebenwirkungen sinken wird. Zum anderen stellt postoperative Übelkeit und Erbrechen ein multifaktorielles Geschehen dar, so daß die Zusammenstellung mehrerer Wirkstoffe die antiemetische Potenz erhöhen könnte.

Es wurden prospektiv, doppelblind und randomisiert 143 Patienten, die sich einer Operation in den Abteilungen der Gynäkologie, der Urologie bzw. der Allgemein- und Viszeral-Chirurgie unter Allgemeinanästhesie unterzogen, im Hinblick auf das Auftreten von PONV innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Ende der Anästhesie untersucht.

Signifikante Ergebnisse ergaben sich im Vergleich zwischen der TRO+DEX-Kombination hinsichtlich der benötigten Rescue-Medikation im Aufwachraum sowie im gesamten Beobachtungszeitraum. Für die insgesamt benötigte Rescuemedikation ergaben sich signifikante Unterschiede auch zwischen der TRO-Gruppe und der Dreier-Kombination. Bezüglich der PONV-Einschätzung der Patienten auf der PONV-Skala ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der TRO- und der TRO+DEX-Gruppe sowie zwischen den beiden Zweier-Kombinationen.

Es konnte in dieser Studie nicht eindeutig die Überlegenheit einer Zweifach-Kombination unterschiedlicher Substanzen in der Prophylaxe von PONV wie in anderen Studien belegt werden. Ein Grund ist in den zu geringen Fallzahlen zu sehen und hier insbesondere in der geringen Anzahl weiblicher Studienteilnehmer. Insbesondere die zu Beginn der vorliegenden Studie vermutete Überlegenheit der Dreier-Kombination zeigte sich in Tendenzen-z.B. hinsichtlich der benötigten Rescue-Medikation oder bezüglich der PONV-Inzidenz der weiblichen Studienteilnehmer-, jedoch nicht in signifikanten

Ergebnissen. Hohe Stichprobenumfänge könnten zu höheren Inzidenzen führen und entsprechenden Reduktionsraten hinsichtlich der PONV-Inzidenz.

Überlegenswert wäre, die Dreier-Kombination wie in dieser Studie verwendet, zeitlich zu splitten, was bedeuten könnte, die DHB-Gabe an das Ende der Anästhesiezeit zu verlegen, um so die kürzere Wirkungsdauer dieses Medikamentes besser zu nutzen und so schon während der Zeit im Aufwachraum niedrigere PONV-Inzidenzen zu erhalten.

8. Literaturverzeichnis

Alon E, Biro P (1996) Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen mit 5-HT₃-Rezeptorenblockern. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 31: 200-204

Andrews PLR (1992) Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69: 2-19

Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, Roewer N (1998a) A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 495-501

Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N (1998b) The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 502-509

Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, Grundt D, Usadel J, Sefrin P, Roewer N (1998c) Postoperatives Erbrechen: Ein Score zur Vorraussage des Erbrechensrisikos nach Inhalationsanästhesien. *Anaesthesist* 47: 732-740

Apfel CC, Roewer N (2000) Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. *Anaesthesist* 49: 629-642

Balraj LA, Strange PG, Lambert DG (1994) Does Propofol Interact with D2 Dopamine Receptors? *Anesth Analg* 79: 1191-2

Bardenheuer HJ, Taut F (1997) Inzidenz und Pathophysiologie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 32: 617-619

Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB (1991) The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of menstrual cycle. *Can J Anaesth* 38: 298-302

Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB (1993) Menstruation Increases the Risk of Nausea and Vomiting after Laparoscopy. *Anesthesiology* 78: 272-276

Bellville JW, Bross IDJ, Howland WS (1960) Postoperative nausea and vomiting IV: Factors related to Postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 21: 186-193

Biedler A, Wilhelm W (1998) Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 47: 145-158

Boeke AJ, De Lange J, van Druenen B, Langemeijer JJM (1994) Effect of antagonizing residual neuromuscular block by neostigmine and atropine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 72: 654-656

Borgeat A, Stirnemann HR (1998) Antiemetische Wirkung von Propofol. *Anaesthesist* 47: 918-924

Bugedo G, Gonzalez J, Asenjo C, De la Cuadra JC, Gajardo A, Castillo L, Munoz H, Dagnino J (1999) Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 83: 813-814

Carroll NV, Miederhoff PA, Cox FM, Hirsch J (1994) Costs incurred by outpatient surgical centers in managing postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth* 6: 364-369

Chimbira W, Sweeney BP (2000) The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 55: 540-4

Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA (1994) The Postoperative Interview: Assessing Risk Factors for Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 78: 7-16

Dent S, Ramachandra V, Stephen CR (1955) Postoperative vomiting: incidence, analysis and therapeutic measures in 3000 patients. *Anesthesiology* 16: 564-72

Dick W, Schulte am Esch J (1997) Editorial: Prophylaxe der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens - The little big problem - in der Anästhesie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 32: 616

Doenicke A, Roizen MF, Hoernecke R, Stodulka P, O'Connor MF (1994) Premedication with H₁ and H₂ blocking reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 78: 96

Doenicke A (2000) Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen: Vielleicht doch keine „never ending story“?. *Anaesthesist* 49 (Editorial II): 590-591

Eberhart LHJ, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W (1998) Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33: 545-551

Eberhart LHJ, Seeling W, Staack AM, Georgieff M (1999) Validierung eines Risikoscores zur Vorhersage von Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anaesthesist* 48: 607-612

Eberhart LHJ (2000) Ökonomische Aspekte der Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase DAK Breakfast-Panel S. 29-40

Eberhart LHJ, Morin AM, Georgieff M (2000) Dexamethason zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien. *Anaesthesist* 49: 713-720

Eberhart LHJ, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Geldner G (2002) Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 57: 1022-1027

Elhakim M, Nafie M, Mahmoud K, Atef A (2002) Dexamethasone 8mg in combination with ondansetron 4mg appears to be the optimal dose for the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 49: 922-926

Eriksson H, Kortilla K (1996) Recovery profile after desflurane with or without ondansetron compared with propofol in patients undergoing outpatient gynecological laparoscopy. *Anesth Analg* 82: 533-538

Fisher DM (1996) Does Nitrous Oxide Cause Vomiting? *Anesth Analg* 83: 4-5

Fisher DM (1997) The "Big Little Problem" of Postoperative Nausea and Vomiting: Do We Know the Answer Yet? *Anesthesiology* 87: 1271-1273

Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, Goldsmith CH, Levy WJ, Strunin L, Bota W, Boucek CD, Cucchiara RF, Dhamee S, Domino KB, Andrew JD, Hamilton WK, Kampine J, Kotrly KJ, Maltby JR, Mazloomdoost M, MacKenzie RA, Melnick BM, Motoyama E, Muir JJ, Munshi C (1990) Multicenter Study of General Anaesthesia. *Anesthesiology* 72: 262-268

Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H (1998a) Prophylactic antiemetic therapy with granisetron-droperidol combination in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 45: 541-544

Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H (1998b) Prophylactic antiemetic therapy with granisetron-dexamethasone combination in women undergoing breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 1038-1042

Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H (1998c) Granisetron-droperidol combination for the prevention of postoperative nausea and vomiting in female patients undergoing breast surgery. *Br J Anaesth* 81: 387-389

Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H (1998d) A Granisetron-Droperidol Combination Prevents Postoperative Vomiting in Children. *Anesth Analg* 87: 761-765

Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramer MR, Watcha M (2003) Consensus Guidelines for Managing Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 97: 62-71

Goepfert C, Apfel CC, Kranke P, Rauch S, Papenfuss T, Sefrin S, Roewer N (1998) Hat der Menstruationszyklus wirklich einen Einfluss auf das postoperative Erbrechen? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 33: 166

Graczyk SG, McKenzie R, Kallar S, Hickok CB, Melson T, Morrill B, Hahne WF, Brown RA (1997) Intravenous Dolasetron for the Prevention of Postoperative Nausea and vomiting After Outpatient Laparoscopic Gynecologic Surgery. *Anesth Analg* 84: 325-330

Hartung, J (1996) Twenty-Four of Twenty-Seven Studies Show a Greater Incidence of Emesis Associated with Nitrous Oxide than with Alternative Anesthetics. *Anesth Analg* 83: 114-116

Hempelmann G, Heesen M (1998) Nausea und Erbrechen - eine Belastung für Patient und Anästhesist. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 33: 531-532

Hennes HJ (1997) Prophylaxe und Behandlung der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens mit Tropisetron. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 32: 628-631

Hennes HJ, Scholz J, Kassabian T, v.Stritzky B, Färber L (1999) Incidence of nausea and vomiting after general anaesthesia - A prospektive study in 6705 patients. *Anesthesiology* 91: A 394

Hennes H-J (2000) Postoperative Übelkeit und Erbrechen - Klinisches Management und Gesundheits-ökonomische Aspekte. *DAK Breakfast Panel* S. 19-28

Hirsch J (1994) Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. *Anaesthesia* 49: 30-33

Honkavaara P, Lehtinen A-M, Hovorka J, Korttila K (1991) Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy depends upon the phase of the menstrual cycle. *Can J Anaesth* 38: 876-9

Janknegt R, Pinckaers JWM, Rohof MHC, Ausems MEM, Arbouw MEL, van der Velden RW, Brouwers JRBJ (1999) Double-blind comparative study of droperidol, granisetron and granisetron plus dexamethasone as prophylactic anti-emetic therapy in patients undergoing abdominal, gynaecological, breast or otolaryngological surgery. *Anaesthesia* 54: 1059-1068

Jost U, Dörsing C, Jahr C, Hirschauer M (1997) Propofol und postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen. *Anaesthesist* 46: 776-782

Kapur PA (1991) Editorial: The Big "Little Problem". *Anesth Analg* 73: 243-245

Kenny GNC (1994) Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 49: 6-10

Kilbinger H (2005) Pharmaka zur Beeinflussung der Funktionen von Magen, Dünn- und Dickdarm- Pharmakotherapie gastrointestinaler Erkrankungen. In: Aktories/Förstermann/Hofmann/Starke (Hrsg) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer, München Jena (9.Auflage, S 567)

Klockgether-Radke A, Gerhardt D, Mühlendyck H, Braun U (1996) Einfluß der Kehlkopfmaske auf postoperatives Erbrechen und Halsschmerzen bei Kindern. *Anaesthesist* 45: 1085-1088

Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S (1997) A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 52: 443-449

Koller Ch, Jakob W, Hörauf K (1994) Postoperatives Erbrechen: Pathophysiologie, Inzidenz und Prophylaxe. *Anästh Intensivmed* 35: 137-143

Kortilla K (1992) The study of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69: 20-23

Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T, Rauch S, Lobmann U, Rubsam CA, Roewer N (2001) An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting. A systematic review and results of original data. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 160-6

Kretz F-J (1997) Postoperatives Erbrechen: Medikamentöse Prophylaxe und Therapie mit etablierten Substanzen beim Kind. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 32: 620-622

Kröll W (1997) Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV). In: List W, Osswald PM, Hornke (Hrsg) *Komplikationen in der Anästhesie*. Springer, Berlin Heidelberg New York (3., vollst. Überarb und erw. Aufl., S 699-705)

Larsen R (2002) Präoperative Dauermedikation, Aufwachraum. In: Larsen R (Hrsg) *Anästhesie*. Urban & Fischer, München Jena (8. Auflage, S 394, 776)

Lerman J (1992) Surgical and Patient Factors involved in Postoperative Nausea and Vomiting. *Br J Anaesth* 69: 24-32

Lopez-Olaondo L, Carrascosa F, Puyeo FJ, Monedero P, Busto N, Saez A (1996) Combination of ondansetron and dexamethasone in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 76: 835-840

Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A (1999) Which Clinical Anesthesia Outcomes Are Important to Avoid? The Perspective of Patients. *Anesth Analg* 89: 652-658

Mayr A, Kerger H (1999) Anatomische und pathophysiologische Grundlagen der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens. *Anästh Intensivmed* 4: 202-206

McKenzie R, Uy NTL, Riley TJ, Hamilton DL (1996) Droperidol/Ondansetron Combination Controls Nausea and Vomiting After Tubal Banding. *Anesth Analg* 83: 1218-22

Mitchelson F (1992) Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part 2). *Drugs* 43: 443-463

Morris RW, Ernst E, Greaves DJ, Layfield DJ, Michael RF (1993) An audit of the incidence and costs associated with PONV following major gynaecological surgery in an inpatient population. *Br J Anaesth* 70: A2

Naylor RJ, Inall FC (1994) The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 49: 2-5

Novartis Pharma (1999) Fachinformation Navoban 2 mg/ 2 ml

Orkin FK (1992) What do patients want?-Preferences for immediate postoperative recovery. *Anesth Analg* 74: 225

Orkin FK (1999) Postoperative Übelkeit und Erbrechen. In: Gravenstein N, Kirby RR (Hrsg) *Komplikationen in der Anästhesie*. Gustav Fischer, Lübeck Stuttgart Jena Ulm (1. Auflage, Kapitel 50)

Parnass SM, McCarthy RJ, Ivankovich AD (1992) The role of pain as a cause of postoperative nausea/ vomiting after outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 74 (Suppl.): 233

Quinn AC, Brown JH, Wallace PG, Asbury AJ (1994) Studies in postoperative sequelae. Nausea and vomiting - still a problem. *Anaesthesia* 49: 62-65

Raber M, Tryba M (1997) Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase: Medikamentöse Prophylaxe und Therapie mit etablierten Substanzen beim Erwachsenen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 32: 623-626

Rowbotham DJ (1992) Current management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69: 46-59

Russell D, Kenny GNC (1992) 5-HT₃-Antagonists in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69: 63-68

Scholz J (1997) Pharmakologische und klinische Erfahrung mit Serotonin-(5-HT₃)-Rezeptorantagonisten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 32: 626-628

Scholz J, Hennes H-J, Steinfath M, Färber L, Schweigert C, Dick W, Schulte am Esch J (1998) Tropisetron or ondansetron compared with placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 15: 676-685

Scholz J (1999) Postoperative Nausea und Emesis. In: PONV-Telex 1

Scholz J, Steinfath M, Tonner PH (1999) Postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 12: 657-661

Scuderi PE (2003) Droperidol: Many Questions, Few Answers. *Anesthesiology* 98: 289-290

Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJT (1998) A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol* 15: 433-445

Snow John (1848) On narcotism by the inhalation of vapours. Facsimile (1991)

Song D, Whitten CW, White PF, Yu SY, Zarate E (1998) Antiemetic Activity of Propofol after Sevoflurane and Desflurane Anesthesia for Outpatient Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesthesiology* 89: 838-43

Thomas R, Jones N (2001) Prospective randomized, double-blind comparative study of dexamethasone, ondansetron, and ondansetron plus dexamethasone as prophylactic antiemetic therapy in patients undergoing day-case gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 87: 588-92

Unkel W, Peters J (1998) Postoperative Nausea und Emesis: Mechanismen und Behandlung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 33; 533-544

Unselde H, Kähny B (1996) Prophylaxe von postoperativem Erbrechen durch Histamin-Rezeptorantagonisten. *Anästhesiol Intensivmed* 1: 29-34

Van Belle SJ, Stamakis L, Bleiberg H, Cocquyt VF, Michel J, de Bruijn KM (1994) Dose-finding study of tropisetron in cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 5: 821-825

Watcha MF, White PF (1992) Postoperative Nausea and Vomiting: Its Etiology, Treatment and Prevention. *Anesthesiology* 77: 162-184

Watcha MF, White PF (1995) Post-operative nausea and vomiting: do they matter? *Eur J Anaesthesiol* 12: 18-23

Watcha MF (1996) Nausea and vomiting: choice of drugs and treatment. *Anesthesiology* 9: 300-305

Watcha MF (2000) The Cost-effective Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology* 92: 931-933

White PF, Watcha MF (1999) Postoperative Nausea and Vomiting: Prophylaxis Versus Treatment. *Anaesth Analg* 89: 1337-1339

van Wijk MGF, Smalhout B (1990) A postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherland's teaching hospital. *Anaesthesia* 45: 679-682

Wu O, Belo SE, Koutsoukos G (2000) Additive anti-emetic efficacy of prophylactic ondansetron with droperidol in out-patient gynaecological laparoscopy. *Can J Anaesth* 47: 529-536

9. Anhang

9.1. Tabellenverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| Tabelle 1 | Bestehende Vorerkrankungen der Patienten |
| Tabelle 1.1 | Zuordnung der Vorerkrankung |
| Tabelle 2 | Patienten mit PONV, Kinetose in der Anamnese |
| Tabelle 3 | Nikotin- bzw. Alkoholkonsum der Patienten |
| Tabelle 4 | Art der Operation |
| Tabelle 5 | Übelkeit/ Würgen im Aufwachraum |
| Tabelle 6 | Erbrechen im Aufwachraum |
| Tabelle 7 | Rescuetherapie im Aufwachraum |
| Tabelle 8 | Übelkeit/ Würgen auf der peripheren Station |
| Tabelle 9 | Erbrechen auf der peripheren Station |
| Tabelle 10 | Rescuetherapie auf der peripheren Station |
| Tabelle 11 | Medikamente gegen Übelkeit/ Erbrechen |
| Tabelle 12 | Patienten mit Anästhesieverlaufsbeobachtungen |
| Tabelle 13 | Übelkeit/ Würgen im gesamten Beobachtungszeitraum |
| Tabelle 14 | Erbrechen im gesamten Beobachtungszeitraum |
| Tabelle 15 | Rescuetherapie im gesamten Beobachtungszeitraum |
| Tabelle 16 | Anzahl der Rescuetherapien im gesamten Beobachtungszeitraum |
| Tabelle 17 | PONV |
| Tabelle 18 | PONV getrennt nach Geschlechtern |

9.2 Aufklärungsprotokoll für die Patienten

PATIENTENINFORMATION

Studie:

Antiemetische Prophylaxe mit dem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Tropisetron (5 mg, p.o.) versus antiemetische Prophylaxe mit der Kombination Tropisetron (5 mg, p.o.)/Dexamethason (8 mg, i.v.) versus der Prophylaxe mit der Kombination Tropisetron (5 mg, p.o.)/Dehydrobenzperidol (1,25 mg, i.v.) versus der Kombination Tropisetron (5 mg, p.o.)/Dexamethason (8 mg, i.v.)/Dehydrobenzperidol (1,25 mg, i.v.) bei Risikopatienten für PONV (Postoperative Nausea and Vomiting) - eine prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblind-Studie.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die Verordnung von hochwirksamen Arzneimitteln stellt einen wesentlichen Beitrag zur Therapie von Krankheiten dar. Die Entwicklung solcher Arzneimittel setzt jedoch umfangreiche Forschungsaufwendungen voraus. Nur durch die Erprobung neuer Wirkstoffe am Kranken selbst ist es möglich, Erkenntnisse zu gewinnen, die eine Beurteilung des neu geschaffenen Wirkstoffes, insbesondere hinsichtlich dessen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit, erlauben.

In diesem Zusammenhang möchten wir Ihnen anbieten, sich an einer Arzneimittelprüfung mit einem neu entwickelten Medikament zu beteiligen, von dem wir annehmen, daß es einen Fortschritt für die Therapie Ihrer Erkrankung darstellt. Über den genauen Ablauf der Arzneimittelprüfung klärt Sie der behandelnde Arzt in einem persönlichen Gespräch auf.

Im Zusammenhang mit der bei Ihnen durchzuführenden Operation ist es möglich, daß nach dem Erwachen aus der Narkose Übelkeit oder Erbrechen auftreten könnten. Zur Therapie dieser belastenden Begleiterscheinung wurde in den letzten Jahren eine völlig neue Gruppe von Medikamenten entwickelt, die gegenüber den bisher verwandten Substanzen Vorteile zeigen. Zur Untersuchung der Wirksamkeit dieser neuen Medikamente führt die Klinik für Anästhesiologie eine Studie durch. Im Falle Ihrer freiwilligen Teilnahme an dieser klinischen Studie haben Sie die Möglichkeit, mit einem solchen Medikament behandelt zu werden.

Das Medikament heißt NAVOBAN (Tropisetron). Die gute Wirksamkeit von NAVOBAN ist mittlerweile durch klinische Studien hinreichend belegt. Das Medikament wird erfolgreich zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen eingesetzt. Bei guter Verträglichkeit war die Wirksamkeit dieser neuen Substanz deutlich besser als die der bisher gegen Übelkeit und Erbrechen eingesetzten Medikamente.

Navoban gehört zur Wirkstoffgruppe der sogenannten Serotoninantagonisten. Weitere klinische Studien haben gezeigt, daß die kombinierte Einnahme eines Serotoninantagonisten zusammen mit FORTECORTIN (Dexamethason) oder DEHYDROBENZPERIDOL (Droperidol) eine zusätzliche Verbesserung der Wirksamkeit gegen Übelkeit und Erbrechen erreicht wird. Deshalb soll in der Studie ein Teil der Patienten mit einer dieser Medikamentenkombinationen behandelt werden.

Bislang sind nur leichte vorübergehende unerwünschte Arzneimittelwirkungen von NAVOBAN aufgetreten. Hierzu zählen Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Verlangsamung des Herzschlages oder EKG-Veränderungen. In Einzelfällen können Veränderungen der Leberwerte auftreten. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von NAVOBAN ist nicht eindeutig erwiesen.

Bei einer einmaligen Einnahme von Corticosteroiden treten keine Nebenwirkungen auf.

Die für Dehydrobenzperidol bekannten Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall, gelegentlich mit (Reflex-) Tachykardie, Sedierung, Regulationsstörungen der Körpertemperatur und extrapyramidale Begleitsymptome sind möglich (durch Antiparkinsonmittel reversibel).

Das zur Untersuchung anstehende Arzneimittel wurde dem Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse entsprechend in Vorversuchen (pharmakologisch-toxikologische Studien) untersucht, wobei sich keine Bedenken gegen eine Anwendung am Menschen ergeben haben. Von entscheidender Wichtigkeit ist, daß Sie das zur Verfügung gestellte Arzneimittel genau nach Anweisung des Arztes anwenden und Ihren Arzt zudem über jedes Medikament informieren, das Sie darüber hinaus einnehmen.

Die im Rahmen der geplanten Arzneimittelprüfung erhobenen Daten werden in anonymisierter Form gesammelt und ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Bundesdatenschutzgesetzes sind in vollem Umfang gewährleistet. Zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung ist es notwendig, daß in- und ausländische Überwachungsbehörden Einblick in die beim Prüfarzt vorhandenen, personenbezogenen Daten der Studienteilnehmer nehmen dürfen, soweit sie für die Studie relevant sind. Die inländischen Überwachungsbehörden können nach den gesetzlichen Bestimmungen in Ausnahmefällen auch eine Weitergabe der personenbezogenen Daten fordern.

Im Falle einer Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Prinzipiell kann bei der Anwendung von Arzneimitteln ein Eintritt von schädlichen Nebenwirkungen nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Entsprechend den arzneimittelrechtlichen Bestimmungen wird für Sie eine Patientenversicherung abgeschlossen.

Diese Probandenversicherung besteht bei der Allianz Versicherungs-AG, Taunusanlage 18, 60325 Frankfurt
Versicherungsnummer IHA 90/445/7901055/304.

Zur Beantwortung weiterer Fragen - auch im Laufe der klinischen Prüfung - steht Ihnen der behandelnde Arzt gerne zur Verfügung.

Ablauf der Studie:

Zufallsmäßig (randomisiert) werden Patienten einer der folgenden fünf Behandlungsgruppen zugeteilt:

- 1) Placebo (PLA)
- 2) Tropisetron 5 mg oral (TRO)
- 3) Kombination Tropisetron 5 mg oral plus Dehydrobenzperidol 1,25 mg i.v. (DHB)
- 4) Kombination Tropisetron 5 mg oral plus Dexamethason 8 mg i.v. (DEX)
- 5) Kombination Tropisetron 5 mg oral plus Dehydrobenzperidol 1,25 mg i.v. plus Dexamethason 8 mg i.v. (DREI)

Die Zuordnung der Patienten zu einer der fünf Gruppen erfolgt nach einem Verteilungsschema, das vor Untersuchungsbeginn festgelegt wird (Randomisierung). Damit nicht vorab Aussagen über eine Gruppenzugehörigkeit möglich sind, erhalten alle Patienten zur Prämedikation eine Tablette und während der Narkoseeinleitung die i.v.-Medikation. Dieses hat den Zweck, eine zuverlässige Aussage über die zu vergleichenden Medikamente zu erreichen.

Sollte nach dem Erwachen aus der Narkose Übelkeit oder Erbrechen auftreten, erhalten alle Patienten - unabhängig davon, in welcher Behandlungsgruppe sie sich befinden - im Aufwachraum NAVOBAN (2 mg i.v.) intravenös appliziert. Auf der Station erhalten Sie die in der Klinik sonst übliche Standardtherapie gegen Übelkeit und Erbrechen. Innerhalb von 24 Stunden nach dem Erwachen aus der Narkose werden alle Patienten anhand eines standardisierten Fragebogens zu ihrem Befinden befragt werden. Episoden des Erbrechens und das Auftreten von Übelkeit werden durch das Krankenhauspersonal dokumentiert.

Mit Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie tragen Sie zu einer weiteren Verbesserung zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei und helfen damit zugleich anderen Patienten. Hierfür möchten wir uns sehr herzlich bedanken.

Sie nehmen an dieser Studie vollkommen freiwillig teil. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt von der Teilnahme zurücktreten wollen, können Sie dies ohne negative Auswirkungen auf Ihre weitere Behandlung jederzeit und ohne Begründung tun.

Falls Sie etwas bezüglich der klinischen Prüfung nicht verstanden haben, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt. Dieser wird Ihnen gerne Fragen beantworten. Diese schriftliche Information erfolgt im Zusammenhang mit einem ausführlichen mündlichen Aufklärungsgespräch.

Abschließend möchten wir Ihnen für Ihre Mitarbeit, auch im Namen anderer Patienten, die von den gewonnenen Erkenntnissen profitieren können, sehr herzlich danken.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Dick
Direktor der Klinik für Anästhesiologie

Dr. med. H. J. Hennes
Studienleiter

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Random/Pat.-Nummer _____

Pat.-Initialen _____

Geburtsdatum __/__/____

Betrifft: Teilnahme an der Untersuchung

Antiemetische Prophylaxe mit dem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Tropisetron (5 mg, p.o.) versus antiemetische Prophylaxe mit der Kombination Tropisetron (5 mg, p.o.)/Dexamethason (8 mg, i.v.) versus der Prophylaxe mit der Kombination Tropisetron (5 mg, p.o.)/Dehydrobenzperidol (1,25 mg, i.v.) versus der Kombination Tropisetron (5 mg, p.o.)/Dexamethason (8 mg, i.v.)/Dehydrobenzperidol (1,25 mg, i.v.) bei Risikopatienten für PONV (Postoperative Nausea and Vomiting) - eine prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblind-Studie.

Frau/Herr

.....

geb. am:

"Ich wurde von Frau/Herrn Dr. über **Wesen, Bedeutung und Tragweite** der klinischen Prüfung in **schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt**. Alle **Fragen**, auch zum medizinischen Hintergrund der Untersuchung, wurden mir hinreichend beantwortet. Ich stand nicht unter Zeitdruck. Über den geplanten **Ablauf der klinischen Prüfung** bin ich informiert worden. Ich weiß, daß die Teilnahme an der klinischen Studie **völlig freiwillig** ist und daß ich meine Teilnahme jederzeit **ohne Angabe von Gründen** und ohne Nachteile für mich zurückziehen kann.

Die in der Patienteninformation enthaltenen Hinweise zum **Datenschutz** habe ich gelesen und bin mit der im Informationsblatt geschilderten Vorgehensweise einverstanden.

.....
Ort/Datum

.....
Unterschrift des Patienten

Ich bestätige, daß der Patient sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hat, daß er die Studieninformation gelesen hat und Gelegenheit hatte, Fragen zur Studie zu stellen. Soweit ich dies beurteilen kann, habe ich diese Fragen zur Zufriedenheit des Patienten beantwortet.

.....
Ort/Datum

.....
Unterschrift des Prüfarztes

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wappler für die Betreuung sowie Herrn Prof. Dr. Scholz für die Überlassung des Themas.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. Lipka für die Unterstützung während der Studie danken.

Mein herzlicher Dank gilt besonders dem Pflegepersonal und den Ärzten im OP, Aufwachraum und auf den peripheren Stationen, ohne deren große Hilfe die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Auch danken möchte ich Frau Hertle von der IMEREM GmbH für die Hilfe in allen statistischen Auswertungen.

Einen großen Dank auch an meine Familie und Freunde für die große Unterstützung während des Schreibens dieser Arbeit auf vielfältige Weise.

11. Lebenslauf

| | |
|---------------------|---|
| Geburtsdatum, -ort: | 26. 09. 1974 |
| Familienstand: | ledig |
| Schulbildung: | |
| 1981-1985 | Reinhold-Schneider-Grundschule |
| 1985-1994 | Berthold-Gymnasium, Abschluss Abitur |
| Studium: | |
| SS 1994: | Beginn des Medizinstudiums an der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg |
| SS 1998: | Physikum, danach Wechsel an die Universität Hamburg |
| WS 1999: | Auslandssemester an der Leopold-Franzens-Universität, Innsbruck (Österreich) |
| WS 2000: | 1. Staatsexamen, Universität Hamburg |
| SS 2001: | 2. Staatsexamen, Universität Hamburg |
| 10/ 2001- 09/ 2002: | Praktisches Jahr: Innere Medizin: St. Michael`s Hospital, Dublin (Irland) und Klinikum Innenstadt, LMU München Anästhesiologie: Spital Bülach (Schweiz) Chirurgie: Krankenhaus München-Neuperlach |
| 11/ 2002: | 3. Staatsexamen, Ludwig-Maximilians-Universität München |
| 2003/ 2004 | AIP in der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum rechts der Isar, TU München und in der Med.-psychosomatischen Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee |
| seit 2005 | Assistenzarzt in der Med.-psychosomatischen Klinik Roseneck |

12. Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, daß ich die Dissertation bisher nicht an einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

U. Kulinna